



HAL
open science

Inflammation et mucoviscidose : intérêt d'une prise en charge nutritionnelle

Benoît Gehl

► **To cite this version:**

Benoît Gehl. Inflammation et mucoviscidose : intérêt d'une prise en charge nutritionnelle. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01731692

HAL Id: hal-01731692

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731692v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2012

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 22 Juin 2012, sur un sujet dédié à :

**INFLAMMATION ET MUCOVISCIDOSE :
INTERET D'UNE PRISE EN CHARGE
NUTRITIONNELLE**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Benoît GEHL**

né le 7 Décembre 1985 à THIONVILLE (57)

Membres du Jury

Président : Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur des Universités, NANCY

Juges : M. Marc MERTEN, Maître de Conférences, VANDOEUVRE-LES-NANCY
Mme Jocelyne DERELLE, Pneumo-pédiatre, VANDOEUVRE-LES-NANCY
M. Bernard PETITGAND, Pédiatre, HAGONDANGE
Mme Sophie MENETRE, Pharmacien, VANDOEUVRE-LES-NANCY

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ ♠	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN ♠	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAÏ	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Santé publique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV ☿	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ☿	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☿ En attente de nomination

**Discipline du Conseil National des Universités :*

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS :

A mon Directeur de thèse, Monsieur Marc MERTEN,
Maître de conférences des Universités,

Pour avoir accepté de diriger et de mener à bien cette thèse et pour m'avoir orienté grâce à vos conseils avisés, je vous remercie. Je suis très sensible au temps que vous avez accordé à ce projet. Je suis également honoré de votre présence en tant que juge. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon estime et de mon respect.

A ma Présidente de thèse, Madame Brigitte LEININGER-MULLER,
Professeur des Universités,

Je tiens à vous remercier pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant immédiatement la présidence de cette thèse. Veuillez accepter mes sincères remerciements et soyez assurée de ma profonde gratitude.

Aux membres du jury,

Madame Jocelyne DERELLE,
Pneumo-pédiatre au CHU Brabois de Vandœuvre-lès-Nancy,

Je tiens à vous adresser mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de juger et de corriger ce travail. Je vous remercie également d'avoir pris le temps de répondre à mes questions lors de notre entretien. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Monsieur Bernard PETITGAND,
Pédiatre à Hagondange,

Pour m'avoir fait le plaisir de vous intéresser à ce sujet et de vous joindre à mon jury de thèse. Pour vos conseils précieux, pour votre confiance, pour votre implication et pour m'avoir encouragé tout au long de mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

Madame Sophie MENETRE,
Pharmacien hospitalier au CHU Brabois de Vandœuvre-lès-Nancy,

Pour faire partie du jury évaluant mon travail, pour votre intérêt envers ce dernier et pour votre disponibilité aujourd'hui. Soyez assurée de ma profonde gratitude et de ma reconnaissance.

A ma Véro,

Pour l'aide et le soutien que tu m'as accordé tout au long de cette thèse, pour l'intérêt que tu y as porté et pour ta présence sincère à mes côtés depuis huit ans, je te remercie. Pour ton amour et ta patience, ta présence réconfortante et indispensable à mes côtés, ta bonne humeur en toute circonstance, et ta joie de vivre.

A mes parents,

Grâce à qui j'ai pu étudier la pharmacie dans les meilleures conditions possibles. Pour m'avoir encouragé et supporté pendant toutes ces années. Vos multiples et répétés conseils ont bien été reçus, je vous l'assure. Pour ces six derniers mois, les encouragements et ces petits « *et ta thèse, ça avance ?* », merci.

A mes grand-mères,

Mamie Dédée pour m'avoir accepté comme voisin depuis bientôt deux ans et pour toutes les fois où tu as gardé mon petit Simba. Merci.
Mamie Irène pour nos petits voyages à Nancy chez Protéor qui m'ont permis d'aller saluer mes amis de la faculté. Merci.

A mon grand-père, Frédéric,

Pour les bons moments passés ensemble. Je sais que tu aurais aimé voir ce travail terminé, même si je sais que « toi t'y aurais rien compris », merci.
J'espère que de là-haut tu es fier de moi.

A mon grand-père, Louis,

De là-haut, tu m'as donné le courage et la force d'aller au bout de ces études. Merci.

A mon beau-père, Jean-Luc,

Pour votre soutien, votre accueil, votre gentillesse, et pour votre disponibilité à écouter mes petits problèmes informatiques depuis huit ans. Merci.

A Simba,

Pour les nombreuses siestes que tu as faites pendant que je travaillais sur ma thèse.

A Picasso, Renoir, Monet, Berlioz,

A mes amis,

Thierry, pour notre amitié depuis le lycée et les bons moments passés au Fort,
Bruno, pour nous avoir fait goûter ta « délicieuse » pizza et pour toutes les soirées passées ensemble,
Diane, pour être une amie fidèle depuis le collège et pour nos grandes discussions,
Aurélie, pour nos petites sorties toujours accompagnées de musiques qui « pulsent »,
Audrey et Fabrice, pour nos soirées PS3 à Lunéville,
Nicolas et Elodie, pour les bons moments passés à discuter,
Pierre-Alain, pour nos nombreuses parties de FIFA,
Leslie et Ludovic, pour nos franches rigolades et votre « fashion attitude »,

Pour tous ces moments de détente remplis de fous rires et de complicité. Je vous adore.
Merci.

A mes surveillants,

Clint, Dark Vador et sa femme,
Pour tous les bons moments passés à discuter ensemble et pour l'intérêt que vous avez porté à mes six années d'études. Merci.

A Simone BAECHLER,

Pour avoir pris le temps de relire ce dossier, et d'en avoir corrigé les fautes. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance. Merci.

A toute l'équipe de la Pharmacie du Château,

Mme KIEFFER, pour m'avoir accueilli en stage pendant mes six années d'études,
Adrien, pour avoir répondu à mes questions, et vérifié mes ordonnances,
A toute l'équipe, pour la patience et la disponibilité dont vous avez fait preuve à mon égard,
Merci.

TABLE DES MATIERES :

LISTE DES ABREVIATIONS :	9
GLOSSAIRE :	13
INTRODUCTION :	16
PARTIE 1 : LA MUCOVISCIDOSE	22
1.1 Epidémiologie	23
1.2 Physiopathologie	26
1.2.1 Le gène CFTR	26
1.2.2 La protéine CFTR.....	28
1.2.2.1 CFTR : Rôle de canal chlore	29
1.2.2.2 Une protéine régulatrice	30
1.2.2.3 Corrélation entre les mutations du gène CFTR et la fonction canal chlore	35
1.2.2.4 La mutation F 508 del.....	37
1.3 Manifestations physiologiques dans la mucoviscidose.....	38
1.3.1 Atteinte respiratoire.....	39
1.3.2 L'atteinte digestive	41
1.3.2.1 L'insuffisance pancréatique exocrine.....	41
1.3.2.2 Manifestations intestinales	42
1.3.2.3 Autres manifestations digestives	42
1.3.3 L'atteinte hépatique	43
1.3.4 Les autres atteintes	45
1.4 Dépistage.....	47
1.4.1 Dépistage systématique	47
1.4.1.1 Dosage de la trypsine immuno réactive	49

1.4.1.2	Biologie moléculaire	51
1.4.1.3	Test de la sueur	52
1.4.2	Autres méthodes diagnostiques.....	55
1.4.2.1	Différence de potentiel nasal	55
1.4.2.2	Protéine associée à la pancréatite	59
1.4.3	Autres types de dépistage.....	61
1.4.3.1	Le diagnostic préimplantatoire	62
1.4.3.2	Le diagnostic prénatal	62
1.4.3.3	Le diagnostic postnatal.....	63
1.4.4	Bilan du dépistage	64
 PARTIE 2 : LE PROCESSUS INFLAMMATOIRE DANS LA MUCOVISCIDOSE		67
2.1	Rôle de l'épithélium respiratoire dans l'inflammation pulmonaire.....	69
2.1.1	Les cellules ciliées.....	71
2.1.2	Les cellules caliciformes	73
2.1.3	Les glandes sous-muqueuses	75
2.1.4	Le mucus.....	76
2.1.4.1	La phase « sol »	76
2.1.4.2	La phase « gel »	77
2.1.5	Le remaniement de l'épithélium	81
2.1.5.1	Métaplasie malpighienne	81
2.1.5.2	Hyperplasie sécrétoire.....	83
2.2	Origine de l'inflammation broncho-pulmonaire	85
2.2.1	Inflammation broncho-pulmonaire.....	85
2.2.2	Bactéries responsables.....	88
2.2.3	Rôles des polynucléaires neutrophiles.....	92

2.3	Les effecteurs de l'inflammation.....	98
2.3.1	Cytokines pro-inflammatoires.....	100
2.3.2	Stress oxydatif et radicaux libres.....	103
2.3.3	Rôle du gène et de la protéine CFTR dans l'inflammation	107
2.4	Production de molécules inflammatoires par les acides gras de la série des oméga-6.....	110
2.5	Les anti-inflammatoires.....	115
 PARTIE 3 : PERSPECTIVE DE CORRECTION NUTRITIONNELLE POUR DIMINUER L'INFLAMMATION.....		117
3.1	La dénutrition	120
3.1.1	Origine de la dénutrition	123
3.1.2	Le bilan énergétique.....	125
3.1.2.1	La dépense énergétique de repos	125
3.1.2.2	Les pertes énergétiques	127
3.1.2.3	Les apports énergétiques	128
3.1.2.4	Balance énergétique.....	129
3.1.3	Evaluation de la dénutrition	130
3.2	La prise en charge nutritionnelle.....	132
3.2.1	Les besoins énergétiques chez le sujet sain	132
3.2.2	Alimentation quotidienne du sujet malade	135
3.2.2.1	Alimentation selon l'âge.....	136
3.2.2.2	Hydratation.....	137
3.2.2.3	Enrichissement de l'alimentation.....	138
3.2.3	Prise en charge nutritionnelle	139
3.3	Vitamines et acides gras essentiels	141
3.3.1	Les carences.....	141

3.3.1.1	La carence en acides gras essentiels	141
3.3.1.2	La carence en vitamines	144
3.3.2	Les vitamines liposolubles	146
3.3.2.1	La vitamine A	146
3.3.2.2	La vitamine D	147
3.3.2.3	La vitamine E	149
3.3.2.4	La vitamine K	151
3.3.3	Les acides gras essentiels	153
3.3.3.1	Définition des acides gras essentiels	153
3.3.3.2	Caractère essentiel des acides gras oméga-3 et 6	156
3.3.3.3	Rôle des acides gras oméga-3 et inflammation	157
3.3.3.4	Statut en acides gras essentiels du patient mucoviscidose	160
3.3.3.5	Sources d'acides gras polyinsaturés	162
CONCLUSIONS GENERALES :		165
ENTRETIENS :		169
ANNEXES :		184
BIBLIOGRAPHIE :		194

Table des figures :

Figure 1 : Localisation des patients atteints de mucoviscidose par département de résidence en 2009 (effectifs absolus)	24
Figure 2 : Localisation du gène CFTR sur le chromosome 7	26
Figure 3 : Structure et organisation de la protéine CFTR	28
Figure 4 : Fonction canal chlore de la protéine CFTR avec son changement de conformation.....	29
Figure 5 : Régulation du canal ORCC	31
Figure 6 : Représentation schématique des six classes de mutations du gène CFTR et leurs conséquences.....	36
Figure 7 : Evolution de l'atteinte hépatique dans la mucoviscidose.....	44
Figure 8 : Organigramme du dépistage de la mucoviscidose.....	54
Figure 9 : Représentation de la cavité nasale et des 3 cornets nasaux.....	56
Figure 10 : Evolution de la DDP nasal chez le sujet sain.....	58
Figure 11 : Evolution de la DDP nasal chez le sujet mucoviscidosique	58
Figure 12 : Représentation schématique de l'épithélium respiratoire	70
Figure 13 : Coupes transversale et longitudinale de l'axonème ciliaire.....	71
Figure 14 : Représentation schématique des différentes jonctions	73
Figure 15 : Epithélium d'un patient mucoviscidosique	77
Figure 16 : Epithélium d'un patient sain	77
Figure 17 : Schéma d'une glycoprotéine MUC.....	78
Figure 18 : Individu mucoviscidosique : Coupe de bronches obstruées par un épais mucus.....	80
Figure 19 : Individu sain : Coupe de bronches saines.....	80
Figure 20 : Epithélium pseudo stratifié observé dans les voies respiratoires d'un sujet sain	82
Figure 21 : Métaplasie malpighienne observée dans les voies respiratoires d'un fumeur.....	82
Figure 22 : Hyperplasie de cellules sécrétoires observées dans les voies respiratoires d'un patient asthmatique	83
Figure 23 : Conditions de la constitution de la bronchectasie dans la mucoviscidose	86
Figure 24 : Prévalence de différents pathogènes lors d'infections pulmonaires chez des patients de différents âges atteints de mucoviscidose	88
Figure 25 : Schéma d'interprétation d'un polynucléaire neutrophile.....	92
Figure 26 : Effets indésirables de l'élastase sur les mécanismes de défense de l'hôte et sur l'inflammation	96

Figure 27 : Physiopathologie de l'inflammation dans la mucoviscidose.....	99
Figure 28 : Espèces réactives oxygénées et leur système de détoxification.....	105
Figure 29 : Acide linoléique (oméga-6)	110
Figure 30 : Synthèse de l'acide arachidonique à partir de l'acide linoléique.....	111
Figure 31 : Synthèse des eicosanoïdes	113
Figure 32 : Bilan énergétique au cours de la mucoviscidose chez l'adolescent.....	120
Figure 33 : Accroissement de la DER (en % des valeurs attendues) en fonction de la dégradation du VEMS (en % des valeurs théoriques) chez des enfants atteints de mucoviscidose	126
Figure 34 : Schéma explicatif de la variabilité des besoins	133
Figure 35 : Formules chimiques du rétinol, du rétinal et de l'acide rétinoïque.....	146
Figure 36 : Métabolisme de la vitamine D	148
Figure 37 : Formule chimique de la vitamine E	150
Figure 38 : Formule chimique de la vitamine K ₁	151
Figure 39 : Voies de synthèse des oméga-6 et des oméga-3	155
Figure 40 : Synthèse des eicosanoïdes issus de l'acide arachidonique.....	158

Table des tableaux :

Tableau 1 : Epidémiologie de la mucoviscidose	23
Tableau 2 : Fréquence des principales manifestations cliniques de la mucoviscidose.....	38
Tableau 3 : Teneur en acide linoléique et α -linoléique d'huiles végétales et d'autres aliments.....	163

Table des annexes :

Annexe 1 : Nombre et proportions de génotypes dans la mucoviscidose (ordonnés par fréquence décroissante)	185
Annexe 2 : Consentement écrit des patients pour le dépistage de la mucoviscidose par un test génétique.....	186
Annexe 3 : Teneur en acide linoléique et α -linoléique d'huiles végétales et d'autres aliments	187
Annexe 4 : Ordonnance d'un enfant malade âgé de 9 ans	191
Annexe 5 : Ordonnance d'un enfant malade âgé de 14 ans	192
Annexe 6 : Ordonnance d'un enfant malade lors de la primo-infection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	193

LISTE DES ABREVIATIONS :

AA : Acide Arachidonique

ABC : ATP Binding Cassette

ADGL : Acide Dihomo Gamma Linoléique

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique

ADP : Adénosine Di Phosphate

AE : Apport Energétique

A FDPHE : Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant

AG : Acide Gras

AGE : Acide Gras Essentiel

AGL : Acide Gamma Linoléique

AGPI : Acide Gras Poly - Insaturé

AL : Acide Linoléique

ALA : Acide α Linoléique

AMPc : Acide Mono Phosphate cyclique

ANC : Apport Nutritionnel Conseillé

ARNm : Acide Ribo Nucléique messenger

ATP : Adénosine Tri Phosphate

BPCO : Broncho – Pneumopathie Chronique Obstructive

CaCC : Calcium Activated Chloride Channel

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

CMC : Clairance Muco Ciliaire

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

COX : Cyclo Oxygénase

CRCM : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

DDP : Différence de Potentiel

DE : Dépense Energétique

DER : Dépense Energétique de Repos

DET : Dépense Energétique Totale

DHA : Acide Docosa Hexaénoïque

DIOS : Syndrome d'Occlusion Intestinal

ENaC : Epithelial Na⁺ Channel

EPA : Acide Eicosa Pentaénoïque

GST : Glutathion Transférase

HETE : Acide Hydroxy Eicosa Tétraénoïque

ICAM : Intercellular Adhesion Molecule

IFRD : Interferon Related Developmental Regulator

IL : Interleukine

kcal : kilocalorie

kg : kilogramme

LOX : lipoxygénase

LT : Leucotriène

MBL : Mannose Binding Lectin

MEC : Matrice Extra Cellulaire

mg : milligramme

mL : millilitre

mM : millimolaire

mmol : millimole

NAP : Niveau d'Activité Physique

NF – κB : nuclear factor κB

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORCC : Outwardly Rectifying Chloride Channel

Pa.s : Pascal.seconde

PAP : Pancreatitis Associated Protein

PG : Prostaglandine

pH : Potentiel hydrogène

PKA : Phospholipase A

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

RGO : Reflux Gastro Œsophagien

ROL : Radicaux Libres Oxygénés

SOD : Super Oxyde Dismutase

TGF : Transforming Growth-Factor

TIR : Trypsine Immuno Réactive

TNF-α : Tumor Necrosis Factor α

TX : Thromboxane

UI : Unité Internationale

UTP : Uridine Tri Phosphate

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

VPP : Valeur Prédicative Positive

GLOSSAIRE :

Aménorrhée : Absence de règle ou menstruation

Apoptose : Mort cellulaire programmée

Autocrine : Messager chimique qui agit sur la même cellule qui l'a produit

Autosomique : Transmission d'un allèle muté présent sur un chromosome non sexuel

Chyme gastrique : Substance liquide obtenue après l'action des enzymes digestives sur la nourriture

Créatorrhée : Quantité anormale de protéides dans les selles causée par une digestion insuffisante

Epissage : Mécanisme permettant à un ARN transcrit de donner un ARN messager

Faux négatif : Test diagnostique dont le résultat est négatif, alors qu'en réalité le patient est malade

Fibrose : Tissu fibreux se développant là où les cellules d'un organe ont été détruites

Hépatosplénomégalie : Augmentation du volume du foie et de la rate

Hétérozygote : Deux allèles différents pour un même gène

Homéostasie : Maintenance des paramètres physico-chimiques de l'organisme devant rester constants

Hyperéchogène : Masse solide qui renvoie les ultrasons et apparaît plus blanche à l'échographie

Immunofluorescence : Technique d'immunomarquage permettant de détecter la présence de diverses substances en utilisant des anticorps rendus fluorescents

Méconium : Première selle de l'enfant

Mouillabilité : Capacité d'un produit à mouiller une surface

Opsonine : Substance se liant à des antigènes et induisant leur phagocytose

Orexie : Désir de manger

Paracrine : Régulation faisant intervenir des signaux échangés avec des cellules voisines

Péritonite : Inflammation du péritoine

Perspiration : Ensemble des échanges respiratoires qui se font par l'intermédiaire des alvéoles pulmonaires et par évaporation à travers la peau

Phénotype : Ensemble des caractères observables d'un individu

Sensibilité (test) : Capacité à donner un résultat positif lorsque la maladie est présente

Spécificité (test) : Capacité à donner un résultat négatif lorsque la maladie est absente

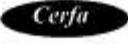
Stéatorrhée : Quantité de lipides dans les selles

Transcription : Passage de l'ADN à l'ARN messenger

Xérophtalmie : Sécheresse entraînant une opacité de la cornée avec une perte plus ou moins complète de la vision

INTRODUCTION :

Le diagnostic ne fait pas partie de nos fonctions de pharmacien. Cependant, en sortant de chez leur médecin, les patients se présentent souvent à nous avec une ordonnance. En général, les ordonnances présentées contiennent trois à quatre médicaments tout au plus. Mais le jour où un patient mucoviscidosique se présente, quelles seraient notre réaction et notre analyse concernant son ordonnance ?



<p style="text-align: center;"><i>Identification du Prescripteur</i></p> <p style="text-align: center;">Docteur J. DERELLE Médecine Infantile I Hôpital d'Enfants CHU NANCY</p> <p style="text-align: center;">N° Finess 540002698</p>	<p>N° 60-3937</p>	
--	-------------------	--

**Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)**

Créon 25 000	6 gélules par jour
Creon 12000	1 à 2 gel par collation
Mucomyst	2 sachets par jour pour syndrome intestinal obstructif distal (mucoviscidose)
Mopral 20 mg	1 cp le soir
Vitamine K1	1 ampoule à 10 mg chaque semaine
Uvedose	1 ampoule par 3 mois
Forlax	1 sachet matin et soir plus 1 sachet si constipation importante
Avamys	2 pulvérisations par narine en une fois par jour
Debridat 100 mg	1 cp 3 fois par jour
Toco 500	1 cp par jour
Spiriva	une gélule par jour à inhaler
Ventilastin	2 bouffées 3 à 4 fois par jour en cas de gêne respiratoire et avant la pratique sportive
Aéruis	1 cp par jour
Avamys	2 pulvérisations par narine par jour
Physiomer	1 pulvérisation nasale 3 fois par jour
Pulmozyme	1 ampoule par jour à nébuliser une ½ heure à 4 à 5 heures avant la kinésithérapie respiratoire
Gélule de NaCl 1 gr	3 fois par jour, prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente
Ursolvan	2 fois 2 cp par jour
Nutrienergy	3 gâteaux par jour
Augmentin 1 gr	2 fois par jour pendant 14 jours en alternance avec
Bactrim fort	1 cp 2 fois par jour pendant 14 jours
	QSP 1 mois A RENOUELER 3 fois
Normacol adulte	1 dose en cas de douleurs abdominales et de constipation.
PEG	pour une reconstitution de 2 litres en cas de syndrome douloureux abdominal, d'état sub-occlusif, de résistance au Normacol et en l'absence de vomissement
Pulmicort	1 mg 2 à 3 fois par jour en nébulisations si toux importante, rebelle

**Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIE INTERCURRENTES)**

En voyant cette ordonnance pour la première fois, on comprend tout de suite qu'elle est inhabituelle et qu'il s'agit d'un cas particulier. La liste impressionnante de médicaments chez un patient si jeune (jeune fille de 14 ans) suscite un certain nombre de questions chez le pharmacien qui doit délivrer cette ordonnance. Que pourrait-il bien faire pour aider le patient ? Cette ordonnance qui sort de l'ordinaire demande à être approfondie et interprétée. Nous savons ce qui est prescrit mais si l'on s'intéresse à ce qui n'est pas prescrit, on peut s'interroger sur l'absence d'AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien) malgré la forte composante inflammatoire de la maladie.

Le Créon® est un médicament composé d'enzymes pancréatiques porcines. Lorsque ce traitement est donné, le patient est atteint d'insuffisance pancréatique exocrine avec stéatorrhée. Cela signifie que la digestion ne se fait pas et que les graisses ne sont pas absorbées. On comprend que la mucoviscidose n'est pas composée uniquement de signes respiratoires. A cause de cette malabsorption des graisses, les vitamines liposolubles ne sont pas assimilées par l'organisme. En effet, les vitamines A, D, E et K, nécessitent la présence de lipides pour être transportées dans la circulation sanguine. Or, comme nous venons de le voir, lorsqu'il y a une insuffisance pancréatique, les lipides ne sont pas absorbés, donc les vitamines liposolubles non plus. C'est pourquoi on retrouve sur cette ordonnance des ampoules de vitamine K (Vitamine K1®), des ampoules de vitamine D (Uvedose®) et des comprimés de vitamine E (Toco 500®). La vitamine A n'est jamais supplémentée car il s'agit, en général, d'un problème au niveau de son transport, plus que de sa concentration dans l'organisme. Ces vitamines seront étudiées dans la partie 3.

Il existe également par cette fonction enzymatique diminuée, un risque plus important de développer d'autres complications digestives et notamment des tableaux d'obstruction intestinale et d'atteinte hépatique.

Nous pouvons constater la présence de plusieurs laxatifs dans le traitement de cette jeune fille. La constipation est une des complications de la mucoviscidose. Elle est un élément majeur du syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID). C'est la raison pour laquelle est prescrit le Forlax®, un laxatif osmotique (hydratation du bol fécal), afin de lutter contre cette constipation. Le Forlax® fait partie du traitement de fond de la patiente. En complément, si le Forlax® seul n'est pas efficace, elle pourra prendre du Normacol® dont l'action se fait sur plusieurs jours, également par hydratation du bol fécal et augmentation du volume des selles. Il s'agit d'un laxatif de lest.

Le PEG (polyéthylène glycol), qui est une préparation colique, est utilisé comme laxatif, et doit être associé à un mucolytique (Mucomyst®) afin de limiter le risque de SOID. Ce syndrome se traduit par des maux d'estomac ou des douleurs près du nombril. Il est la conséquence d'un bouchon alimentaire ou muqueux au niveau intestinal.

Les douleurs du tube digestif peuvent entraîner une baisse de l'appétit ou une sensation de satiété plus précoce que la normale. Or ces patients doivent manger des quantités plus importantes que les personnes saines pour combler leur déficit. Nous reparlerons de ce besoin nutritionnel dans la partie 3.

Les maux d'estomac peuvent être accompagnés de douleurs qui sont dues aux spasmes du tube digestif. Afin de lutter contre ces douleurs, le patient doit prendre du Debridat® qui est un antispasmodique musculotrope, c'est-à-dire agissant sur les fibres musculaires.

Un autre organe vital et digestif peut également être touché, il s'agit du foie. L'atteinte hépatique est fréquente mais très variable selon les individus. Dans le traitement de cette patiente, nous voyons qu'il y a de l'Ursolvan® qui permet de dissoudre les calculs biliaires. En effet, à cause de la protéine CFTR qui est exprimée au niveau des cellules épithéliales intra et extra-hépatiques, la bile est trop visqueuse et ne s'écoule pas correctement. Les canaux peuvent alors être obstrués et créer une inflammation locale. Les acides biliaires contenus dans l'Ursolvan® protègent les cellules hépatiques des effets toxiques des autres acides biliaires de l'organisme et facilitent l'écoulement de la bile.

Ces troubles intestinaux et hépatiques ne sont pas les seuls à toucher le système digestif, le patient peut également souffrir de reflux gastro-œsophagien. Il s'agit d'ailleurs d'un trouble fréquent dans la mucoviscidose qui peut aggraver la maladie pulmonaire. C'est pourquoi il lui est prescrit du Mopral®, un inhibiteur de la pompe à protons appartenant à la famille des anti-sécrétoires gastriques.

Nous voyons que la mucoviscidose s'accompagne de manifestations nombreuses et variées, toutefois, c'est la pathologie pulmonaire qui constitue le cœur du problème dans cette maladie. Elle possède une composante inflammatoire et infectieuse que nous détaillerons dans la partie 2. Le traitement de cette jeune fille est d'ailleurs conséquent vis-à-vis de l'atteinte pulmonaire. Il se compose de médicaments traitant l'inflammation tels que Avamys® qui est un corticoïde utilisé par voie nasale dont le but est de réduire l'inflammation locale, le Spiriva® qui est un bronchodilatateur anticholinergique (n'augmente pas la bronchoconstriction réflexe) utilisable par inhalation buccale, le Ventilastin® qui est également un bronchodilatateur utilisable avant un effort et dont l'action dure de 4 à 8 heures. Ces produits sont contenus dans de petits dispositifs et ne nécessitent pas de nébuliseurs.

Le Pulmicort® est un corticoïde devant être inhalé grâce à un aérosol-doseur. Il a une puissante action anti-inflammatoire locale sur l'inflammation bronchique. Cependant, il peut être moins efficace lorsqu'il y a une hypersécrétion et / ou une infection au niveau bronchique.

C'est pourquoi il est associé au Pulmozyme® qui est un mucolytique (ou fluidifiant). Il est composé d'une enzyme pouvant hydrolyser l'ADN extracellulaire et réduire ainsi l'encombrement bronchique.

C'est également un moyen d'améliorer la clairance mucociliaire. Nous verrons également dans la partie 2, l'importance de la viscosité du mucus et la difficulté pour les cils vibratiles d'assurer un bon transport du mucus. Le Pulmozyme® doit être nébulisé et nécessite un nébuliseur pneumatique.

On remarque également que la patiente prend de l'Aérius® qui est un antihistaminique permettant d'éviter la bronchoconstriction. En effet, lorsqu'il y a une mucoviscidose, il y a un risque plus important pour que les allergènes restent dans le mucus. Or ces allergènes peuvent déclencher une dégranulation des mastocytes tissulaires (qui appartiennent aux cellules de l'immunité) et ainsi provoquer une forte libération d'histamine pouvant entraîner une bronchoconstriction due à la contraction des muscles lisses.

Ces produits luttant contre l'inflammation voient leur action renforcée par l'usage d'un spray nettoyant pour le nez de type Physiomer®. En effet, l'utilisation de ce type de spray permet, non seulement de laver et d'humidifier les fosses nasales, mais également de participer au système de défense de l'organisme. Physiomer® facilite le battement des petits cils en évacuant l'excès de mucus et aide ainsi à mieux respirer. Il agit à deux niveaux : il évacue les éléments indésirables qui se logent dans les cavités nasales (virus, bactéries, allergènes, pollution ou fumée de cigarettes) et les médiateurs de l'inflammation associés à l'excès de mucus sécrété par la muqueuse respiratoire.

L'inflammation et l'infection sont souvent liées et on ne peut pas lutter contre l'un de ces deux signes sans lutter également contre l'autre. C'est pourquoi, sur cette ordonnance, on trouve également des antibiotiques.

L'Augmentin®, qui est une association de deux antibiotiques, possède un large spectre d'action et permet de traiter les infections localisées au niveau ORL. Il peut agir sur des germes tels que *Staphylococcus* ou *Haemophilus*. Bactrim fort® est un antibiotique d'une autre famille (sulfamides) ayant un pouvoir bactéricide sur *Haemophilus* et *Pseudomonas*. Ce sont des germes dont nous parlerons dans la partie 2. Avec ces antibiotiques, il y a un risque allergique qui montre encore une fois l'utilité de l'Aérius® qui est un antihistaminique.

Tous ces médicaments sont encore complétés par des gélules de sel, car dans cette pathologie la perte hydro-sodée est importante. On remarque également la présence de gâteaux hyper-énergétiques. Pour un gâteau de 265 kcal, la composition est la suivante : 1,2 g d'oméga-3 et 5,7 g de protéines dont 2,9 en acide aminé essentiel (Leucine).

Ce gâteau apporte également des vitamines, des minéraux et des oligo-éléments. En voyant ce type de gâteaux sur la prescription de cette jeune fille, le pharmacien peut s'interroger sur l'intérêt pour ces patients de consommer des produits très énergétiques. Nous développerons les apports et les dépenses énergétiques dans la partie 3.

L'examen approfondi de cette ordonnance suggère la structure de cette thèse : ses différentes parties et leur articulation. Tout d'abord, une présentation de la pathologie semble nécessaire car, pour bien comprendre un traitement, il faut connaître la maladie et ses symptômes. Suivra une partie traitant de l'inflammation et des infections car il est important de connaître les indications des anti-inflammatoires et des antibiotiques que nous venons de décrire. Une troisième partie portera sur l'impact de la nutrition et le risque de dénutrition. En effet, à cause de certains symptômes comme l'insuffisance pancréatique, de nombreuses vitamines et d'autres nutriments essentiels sont en déficit chez ces patients, et cela risque d'avoir des conséquences sur le processus inflammatoire. Ces trois parties vont permettre de mieux comprendre la cohérence de cette prescription inhabituelle (complexe mais légitime), et à quoi servent tous les médicaments qui sont prescrits à ces patients. Enfin, je présenterai les points de vue de différents professionnels de santé sur leur pratique vis-à-vis de la mucoviscidose ainsi que le point de vue de la famille d'un patient.

PARTIE 1 :

La mucoviscidose

Dans l'histoire de la mucoviscidose, l'inflammation tient un rôle prépondérant. En effet, de nombreux acteurs entrent en jeu, qu'ils soient liés de manière intrinsèque ou extrinsèque à l'inflammation. Cependant, avant de vous les présenter, il est nécessaire d'effectuer des rappels sur la mucoviscidose dans sa globalité. Dans un premier temps, nous allons traiter l'épidémiologie, puis seront abordés la physiopathologie, les manifestations physiologiques dans la mucoviscidose et enfin le dépistage.

La mucoviscidose fait partie des maladies génétiques qui sont dues à une ou plusieurs anomalies sur un ou plusieurs chromosomes. Ces anomalies provoquent le dysfonctionnement de certaines cellules de l'organisme. Ces cellules vont fabriquer des protéines dont l'activité et la structure sont déterminées par l'information contenue dans un gène. En cas d'altération du gène, la cellule subit des défauts de fonctionnement pouvant se révéler à tout âge de la vie par l'expression d'une maladie.

1.1 Epidémiologie

La mucoviscidose (Cystic Fibrosis en anglais) est la maladie autosomique récessive grave la plus fréquente dans la population caucasienne. Elle touche en moyenne 1 enfant sur 2500 naissances parmi lesquelles 1 sujet sur 25 est hétérozygote (tableau 1). Son incidence est variable. La maladie est beaucoup plus rare dans les populations asiatiques ou africaines que dans les populations blanches d'Amérique du Nord ou d'Europe.

Tableau 1 : Epidémiologie de la mucoviscidose
(MONAGHAN & FELDMAN, 1999)

Le tableau montre la fréquence des mutations hétérozygotes et le nombre de cas d'enfants malades à la naissance.

<i>Population</i>	<i>Incidence à la naissance</i>	<i>Fréquence des hétérozygotes</i>
<i>Caucasiens</i>	1/2500 (1/3500 à 1/8000)	1/25
<i>Moyen Orient</i>	1/4400	1/33
<i>Hispaniques</i>	1/8500	1/46
<i>Noirs américains</i>	1/20000	1/70
<i>Africains</i>		
<i>Asiatiques</i>	1/32400	1/90

Toutefois, on trouve un nombre significatif d'individus affectés par la maladie dans le sud de l'Europe, parmi les populations juives ashkénazes et parmi la population noire américaine (TSUI & BUCHWALD, 1991). Il existe un gradient géographique nord-ouest / sud-est, avec, par exemple, 88 % de mutations F 508 del au Danemark et 50 % en Italie.

En France, la mutation F 508 del représente environ 65 à 70 % de la population, mais avec de fortes variations régionales (figure 1). On estime que près de 6000 personnes sont atteintes de mucoviscidose et que 2 millions en sont hétérozygotes. Le nombre de nouveaux patients diagnostiqués en 2009 a été de 230, ce qui représente 1 naissance sur 3500 (VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE, 2009).

A ce jour, plus de 2000 mutations, réparties tout le long du gène CFTR, ont été recensées par un consortium international (www.genet.sickkids.on.ca/cftr). La mutation la plus fréquente, F 508 del / F 508 del est représentée à plus de 40 % (annexe 1).

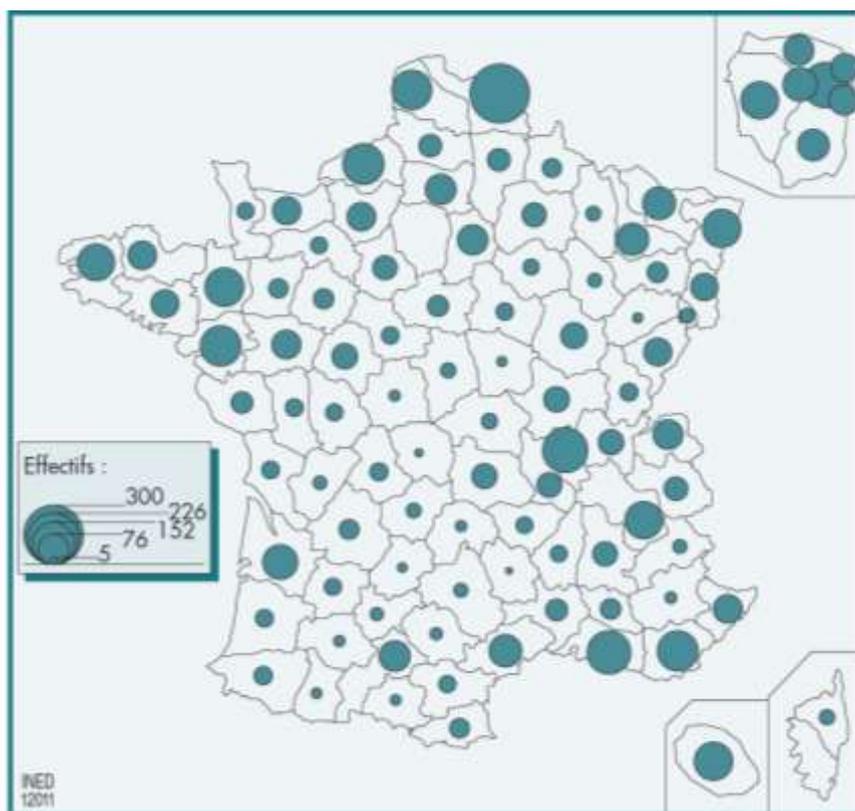


Figure 1 : Localisation des patients atteints de mucoviscidose par département de résidence en 2009 (effectifs absolus) (VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE, 2009)

Cette carte permet de voir les disparités de la population malade, mettant en évidence principalement un arc nord-ouest et secondairement un arc est. Le lieu de résidence des patients présente de fortes variations sur l'ensemble du territoire français métropolitain.

Le lieu de résidence est renseigné pour 5 497 patients du registre français de la mucoviscidose en 2009, ce qui représente 97,7 % de la population. La disparité entre les départements métropolitains est forte (figure 1), la majorité des malades (plus de 57 %) étant concentrée, en premier lieu, sur un arc nord-ouest (régions Nord- Pas-de-Calais, Haute et Basse-Normandie, Bretagne, Pays de la Loire), en second lieu, sur un arc est (régions Lorraine, Alsace, Franche-Comté, Rhône-Alpes, Provence-Alpes-Côte d'Azur).

1.2 Physiopathologie

Dans la mucoviscidose, la mutation d'un seul gène est responsable de toute la pathologie. Il est donc nécessaire de connaître ce gène et la protéine défectueuse qui en résulte. Voyons quelles sont les mutations qui perturbent ce gène.

1.2.1 Le gène CFTR

La recherche du gène responsable de la mucoviscidose a débuté au début des années 1980. Les généticiens ne disposaient pas de gènes candidats et la seule anomalie biologique observée était une perturbation en ions chlorure de la sueur chez les patients atteints, connue depuis 1953.

Il fallut attendre 1989 pour que le gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) soit découvert et isolé par le professeur J.R. RIORDAN et son équipe (RIORDAN et al., 1989).

Ce gène, contenant 27 exons s'étendant sur 250 kilo-bases du locus q31.2 du chromosome 7 (figure 2), code pour un acide ribonucléique messager (ARNm) de 6.5 kilo-bases (KEREM et al., 1989).

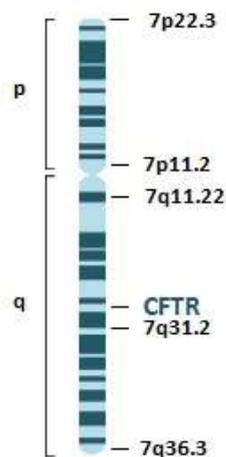


Figure 2 : Localisation du gène CFTR sur le chromosome 7

Le gène muté responsable de la mucoviscidose se situe sur le bras long du chromosome 7.

La mutation F 508 del est la mutation la plus fréquente. Elle conduit à une délétion de trois nucléotides sur l'exon 10, aboutissant à l'élimination de la phénylalanine en position 508 dans la séquence protéique de la protéine CFTR (RIORDAN et al., 1989) (ROMMENS et al., 1989) (KEREM et al., 1989).

Cette suppression provoque un mauvais repliement de la protéine, sa rétention dans le réticulum endoplasmique ainsi que sa dégradation prématurée dans la cellule, entraînant un nombre réduit de protéines pouvant atteindre la membrane plasmique (RIORDAN, 2008).

Le gène CFTR subit des modifications moléculaires qui sont dues à des mutations ponctuelles dont les fréquences sont les suivantes :

- 42 % de mutations faux-sens,
- 24 % de micro-insertions et micro-délétions entraînant un décalage du cadre de lecture,
- 16 % de mutations non-sens,
- 16 % de mutations d'épissage,
- 2 % de délétion d'un acide aminé.

Le gène est d'abord transcrit en ARN messenger, puis traduit en une protéine. Dans le cas de la mucoviscidose et du gène CFTR, on obtient la protéine CFTR. Quelle est cette protéine et quelles sont ses fonctions ?

1.2.2 La protéine CFTR

La protéine CFTR est issue de la séquence protéique traduite du gène CFTR. Elle est composée de 1480 acides aminés, et possède une masse moléculaire de 168173 Daltons (RIORDAN et al., 1989) (ROMMENS et al., 1989).

La protéine CFTR est une protéine qui appartient à la famille des transporteurs ABC (ATP Binding Cassette), et est chargée de transporter les ions chlorure à travers les membranes cellulaires. En absence de toute polarisation cellulaire et en présence de jonctions serrées, la protéine CFTR normale est séquestrée au niveau du réseau trans-golgien (MORRIS et al., 1994). Lorsque la cellule est polarisée, la protéine CFTR est localisée au pôle apical des cellules épithéliales glandulaires des canaux biliaires, pancréatiques, des cryptes intestinales, des tubules rénaux, de l'appareil génital, des glandes sudoripares et enfin de l'arbre trachéo-bronchique.

Elle est composée de cinq domaines : deux domaines transmembranaires (MSD1 et MSD2) composés chacun de six segments reliés par des boucles intra et extracellulaires qui forment le canal chlore, deux domaines de liaison de nucléotides (NBD1 et NBD2) contenant des séquences d'acides aminés qui lient et hydrolysent l'ATP (adénosine tri phosphate), ainsi qu'un domaine R. Ce domaine est accolé à la protéine et représente une région régulatrice.

La mutation F 508 del se produit dans la séquence ADN (acide désoxyribonucléique) qui code pour le premier nucléotide du domaine de liaison (NBD1) (figure 3).

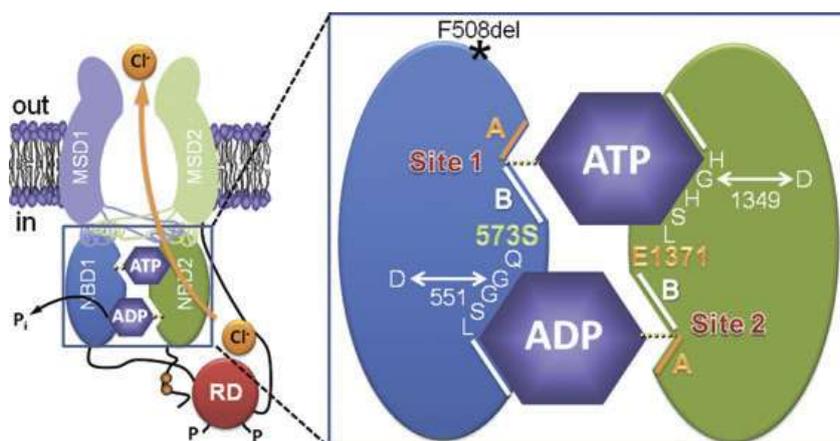


Figure 3 : Structure et organisation de la protéine CFTR (CAI et al., 2011)

Cette figure illustre les cinq domaines de la protéine membranaire CFTR. La mutation principale F 508 del se trouve sur le domaine NBD1. Ce domaine, associé à l'ATP et au domaine NBD2, permet l'ouverture du canal après phosphorylation quand la protéine est fonctionnelle.

1.2.2.1 CFTR : Rôle de canal chlore

La protéine CFTR est avant tout un canal faisant sortir les ions chlorure de la cellule épithéliale (ANDERSON et al., 1991). Avant de permettre l'ouverture du canal chlorure, le domaine R de la protéine CFTR doit être phosphorylé. La phosphorylation de ce domaine s'effectue grâce à la protéine kinase A qui est dépendante du niveau d'AMPc (adénosine mono phosphate cyclique) de la cellule (OSTEGAARD et al., 2001). La présence d'AMPc dans la cellule est rendue possible par l'action de l'adénylate cyclase qui agit sur l'ATP. En effet, il y a deux liaisons ATP qui s'effectuent afin de phosphoryler le domaine R. La première permet de changer la conformation de la protéine afin que le canal s'ouvre, et la seconde permet de maintenir le canal ouvert plus longtemps. La fixation des deux molécules d'ATP se fait au niveau des domaines NBD de la protéine (figures 3 et 4). Les deux ATP vont s'hydrolyser et provoquer l'ouverture du canal (VERGANI et al., 2005). L'hydrolyse de l'ATP représente l'étape limitante à la fois pour l'ouverture et la fermeture du canal. Ces deux événements interviennent sur des sites différents d'une même molécule. Le domaine NBD1 est le site d'hydrolyse de l'ATP couplé à l'ouverture du canal et le domaine NBD2 est le site d'hydrolyse de l'ATP permettant la fermeture du canal.

En absence d'ATP, le canal phosphorylé se ferme. L'ADP (adénosine di phosphate) et les analogues non hydrolysables de l'ATP peuvent inhiber l'activation par l'ATP de manière compétitive, par interaction spécifique sur le domaine NBD2 (RIORDAN, 1993). Bien que la probabilité d'ouverture du canal augmente en fonction de la concentration en ATP intracellulaire, c'est le rapport en ATP et ADP qui permet la régulation du canal CFTR. Des changements dans l'état métabolique de la cellule modifiant ce ratio régulent l'activité du canal (WELSH & ANDERSON, 1993).

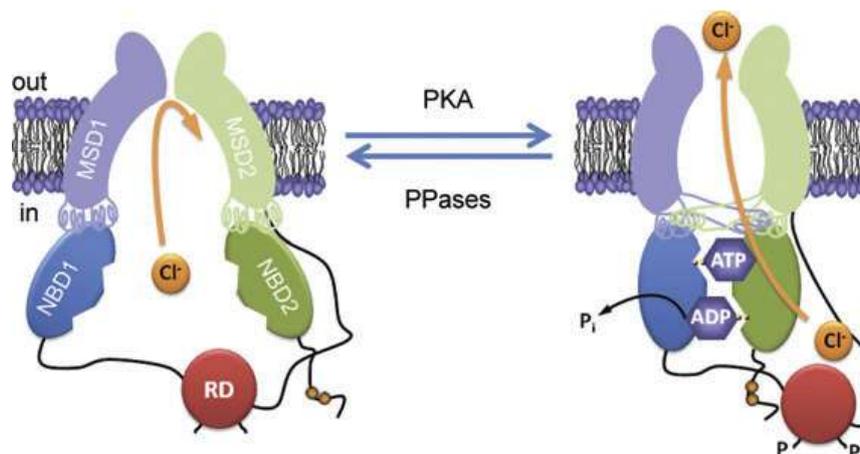


Figure 4 : Fonction canal chlore de la protéine CFTR avec son changement de conformation (CAI et al., 2011)

La figure montre les étapes permettant l'ouverture du canal et le passage des ions chlorure. On voit le rôle de la protéine kinase A sur le domaine R, puis le changement de conformation du canal grâce à l'ATP qui est nécessaire à son ouverture.

Ce canal étant défectueux dans la mucoviscidose, les ions chlorure sont séquestrés dans la cellule.

La sortie des ions chlorure est en général accompagnée par une sortie passive d'eau dont le but est d'hydrater le mucus et les sécrétions. Chez les malades, l'eau est réabsorbée en même temps que les ions sodium à l'intérieur de la cellule, avec les ions chlorure, ce qui provoque une déshydratation du mucus et des sécrétions. Le mucus devient plus visqueux et plus épais, par l'augmentation de l'ADN libéré par les polynucléaires neutrophiles (PNN) mobilisés et activés par les cytokines pro-inflammatoires, ce qui rend l'épuration mucociliaire plus difficile, notamment au niveau pulmonaire. Nous détaillerons dans la seconde partie de la thèse quelles sont les cellules responsables du phénomène de transport mucociliaire, ainsi que les fonctions du mucus.

A la différence du poumon, le flux d'ions est inversé dans les glandes sudoripares. Chez les mucoviscidosiques, les ions chlorure restent à l'extérieur de la cellule. Grâce à ce phénomène, la concentration des ions chlorure augmente au niveau de la sueur. C'est cette constatation qui a permis de créer le « test de la sueur » utilisé depuis 1953 pour diagnostiquer la mucoviscidose.

En plus de sa fonction de canal ionique, la protéine CFTR a de nombreux autres rôles, influant directement ou indirectement sur d'autres protéines cellulaires ou sur leurs fonctions. De nombreuses observations suggèrent que l'expression de la protéine CFTR peut avoir une implication dans le maintien de l'homéostasie de nombreux types cellulaires humains.

1.2.2.2 Une protéine régulatrice

La protéine CFTR régule l'activité physiologique de différents types cellulaires. L'action de cette protéine sur d'autres canaux amplifie le phénomène de rétention des ions chlorure. Par exemple, la protéine CFTR active indirectement un autre canal ionique permettant la sortie des ions chlorure vers le milieu extracellulaire, le canal ORCC (Outwardly Rectifying Chloride Channel).

L'ORCC est un canal chlorure régulé par l'AMPc dont on a longtemps pensé qu'il pouvait être la protéine, impliquée dans la régulation de la conductance membranaire, déficiente dans la mucoviscidose. Les études d'interactions entre CFTR et d'autres canaux ioniques membranaires montrent que la présence d'un canal CFTR fonctionnel est indispensable à l'activation du canal ORCC par les phosphokinases A (PKA). Dans les systèmes de membranes artificielles, CFTR régule le canal ORCC par des interactions membranaires ou cytoplasmiques (SCHWIEBERT et al., 1999).

SCHWIEBERT et son équipe émettent également l'hypothèse d'une interaction entre CFTR et le canal ORCC dans les cellules épithéliales, qui serait liée à un mécanisme autocrine / paracrine impliquant l'ATP.

L'activation de la protéine CFTR est associée à une sortie d'ATP de la cellule qui va se fixer à un récepteur purinergique. Celui-ci va, à son tour, activer, par l'intermédiaire d'une protéine G (protéine qui permet le transfert d'information à l'intérieur de la cellule), l'ouverture du canal ORCC et l'efflux d'ions chlorure (SCHWIEBERT et al., 1995), permettant la sécrétion de chlore AMPc dépendante (figure 5).

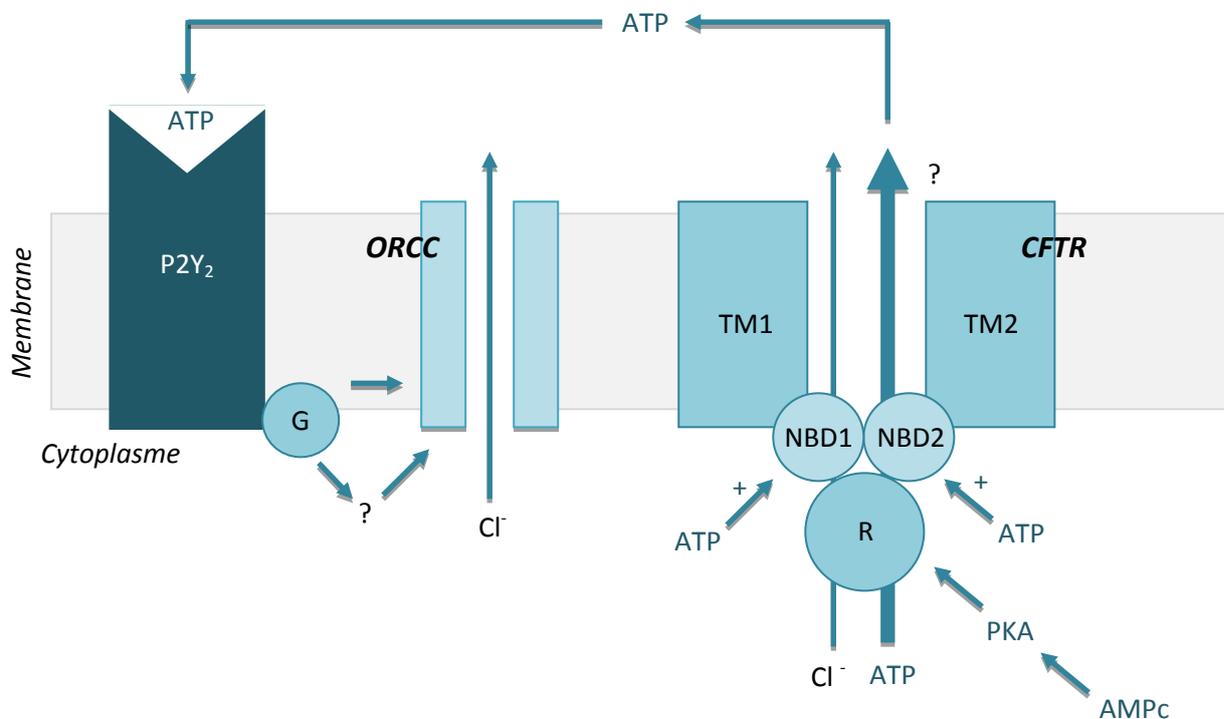


Figure 5 : Régulation du canal ORCC
(SCHWIEBERT et al., 1995)

Régulation du canal ORCC par la protéine CFTR. L'activation de la protéine CFTR est associée à une sortie d'ATP de la cellule qui va se fixer à un récepteur purinergique (P2Y₂). Celui-ci va à son tour activer, par l'intermédiaire d'une protéine G, l'ouverture du canal ORCC et l'efflux d'ions chlorure.

Mais la protéine CFTR ne joue pas que les canaux chlore, elle touche également le canal épithélial à sodium (Epithelial Na⁺ Channel (ENaC)) qui permet l'entrée des ions sodium (Na⁺) en intracellulaire. En effet, la protéine CFTR, lorsqu'elle est fonctionnelle, inhibe ce canal et de ce fait, les ions sodium restent dans le milieu extracellulaire.

Cependant, dans la mucoviscidose, la protéine CFTR défaillante n'est plus capable d'inhiber ce canal et les ions sodium traversent la membrane apicale de la cellule et se retrouvent dans le milieu intracellulaire. Ce phénomène augmente l'effet de déshydratation du mucus au niveau pulmonaire.

Au niveau des glandes sudoripares, le flux étant inversé, les ions sodium rejoignent les ions chlorure dans la sueur. La sueur, chargée en sel, est plus abondante, pouvant générer une déshydratation du malade.

Les canaux ENaC, sensibles à l'amiloride (STUTTS et al., 1995) sont exprimés au côté apical de la membrane plasmique des cellules épithéliales. La majorité des transports d'ions sodium est réalisée par le canal ENaC selon un gradient électrochimique, fonctionnant en coordination avec la pompe Na⁺ / K⁺ ATPase située au pôle basolatéral de la cellule, et qui permet l'entrée de sodium dans la cellule (KNOWLES et al., 1983). Il s'agit d'un canal sodium ENaC, qui est spécifique des cellules épithéliales, et qui constitue une voie d'entrée des ions sodium dans les épithélia du tube collecteur du rein, des voies aériennes et du système pulmonaire.

L'absorption active de Na⁺ constitue le transport ionique majoritaire dans l'épithélium des voies aériennes. L'absorption de Na⁺ par le canal ENaC est stimulée par certains facteurs responsables de l'inflammation (bradykinine et phospholipase C), et par la présence d'ATP (MASON et al., 1991).

Dans les voies aériennes saines, l'augmentation intracellulaire d'AMPc n'a aucun effet sur l'absorption de Na⁺, mais chez les patients mucoviscidosiques cette augmentation provoque l'activation des canaux ENaC (BOUCHER et al., 1986).

Entre autres facteurs que nous ne détaillerons pas dans cette thèse, la protéine CFTR semble jouer un rôle dans la régulation du canal ENaC (GRUBB et al., 1994).

La présence de CFTR dans la membrane plasmique régulerait négativement l'activité du canal ENaC. Cette régulation est très étudiée, mais le mécanisme sous-jacent est toujours discuté et reste encore incertain. De nombreuses études ont été réalisées pour mettre en évidence une interaction directe ou indirecte entre CFTR et ENaC. Les études sur des ovocytes de Xénope (crapaud sud-africain *Xenopus laevis*) co-exprimant CFTR et ENaC montrent une interaction directe de la protéine CFTR et les canaux ENaC (JI et al., 2000).

En effet, lors de cette expression conjointe, l'effet inhibiteur de CFTR sur ENaC est supprimé dans un milieu extracellulaire dépourvu d'ions chlorure. Ce phénomène laisse penser que l'accumulation d'ions chlorure dans le cytosol serait nécessaire à l'inhibition d'ENaC.

Dans la mucoviscidose, la protéine CFTR n'est pas fonctionnelle. Celle-ci ne permet donc pas le passage des ions chlorure dans le cytosol, c'est pourquoi l'inhibition de CFTR sur ENaC est levée et que le passage des ions sodium s'effectue vers le milieu intracellulaire dans l'épithélium respiratoire.

Ce canal est inhibé lors de l'activation de la protéine CFTR dans les cellules épithéliales, expliquant ainsi l'hyper absorption du Na^+ observée chez les malades (WINE, 1999).

Ces défauts de fonctionnement ou de régulation contribuent également à la pathogenèse dans la mucoviscidose. En effet, dans les poumons, le transport de Na^+ est essentiel pour le contrôle du volume et de la composition du liquide de surface des voies aériennes (MALL et al., 2004) (SMITH et al., 1996) (ZABNER et al., 1998).

D'autres canaux entrent en jeu dans la sécrétion de mucus au niveau de l'épithélium respiratoire, il s'agit des canaux chlorure calcium dépendant (Calcium Activated Chloride Channel (CaCC)). Les cellules épithéliales des voies respiratoires co-expriment CaCC, qui est un vrai canal, et CFTR au niveau de leurs membranes apicales (BOUCHER et al., 1989). Le canal CFTR contrôlerait le niveau basal de la phase gel du mucus alors que les canaux CaCC seraient des régulateurs de la phase liquide (ou phase sol) (TARRAN et al., 2002). Ces deux phases seront détaillées dans la partie 2. Les canaux CaCC sont activés par le calcium, c'est pourquoi toutes les molécules capables d'augmenter le taux de calcium dans le cytosol sont des activateurs potentiels. Ils peuvent aussi être activés par d'autres molécules qui sont des nucléotides triphosphates tels qu'ATP et UTP (uridine tri phosphate). Cette activation passe par les récepteurs purinergiques P2Y_2 et permettrait de restaurer la sécrétion de chlore dans les tissus atteints (KNOWLES et al., 1991).

Ces récepteurs sont présents partout sur l'arbre pulmonaire, c'est la raison pour laquelle des essais cliniques ont été réalisés avec de l'UTPyS (analogue non hydrolysable). Les résultats obtenus ont montré une amélioration de l'épuration mucociliaire chez les patients. Cependant, cette amélioration n'était que transitoire car les nucléotides sont vite dégradés par des ectonucléotidases (OLIVIER et al., 1996).

Nous venons de voir que CFTR régule différents canaux avec lesquels il entre en interaction, notamment au niveau pulmonaire. CFTR interfère avec d'autres canaux dans des tissus comme le rein par exemple. Nous n'en parlerons pas dans cette thèse car notre étude porte sur le poumon, et que les patients mucoviscidosiques ne souffrent pas de problèmes rénaux.

Le rein est pourtant l'endroit de l'organisme où l'on trouve le plus de transports électrolytiques. Cela soulève plusieurs questions sur le fait que CFTR soit exprimé dans le rein et dans les poumons, avec un rôle essentiel connu dans les transports ioniques, et que seuls les poumons soient atteints d'anomalies. Ceci peut nous amener à penser que la fonction première de CFTR n'est peut-être pas le transport des ions chlorures. On peut également penser que les conséquences au niveau rénal sont très minoritaires et passent inaperçues à l'inverse de celles retrouvées au niveau pulmonaire. On se demande alors si l'hypothèse de départ (canal ionique) axée sur le dysfonctionnement de CFTR est la bonne ?

CFTR est une protéine ABC, très proche de la protéine MDR (Multidrug Resistance Protein) qui en est la plus connue et qui exporte les drogues à l'extérieur de la cellule.

D'un point de vue fonctionnel, CFTR est universellement considéré comme un canal chlorure. Cependant, la perte de cette fonction ne suffit pas à elle seule à expliquer l'ensemble des symptômes de la mucoviscidose. En particulier elle n'explique pas clairement l'inflammation et l'infection chronique des voies respiratoires. C'est pourquoi on se demande si le transport du chlore est vraiment sa fonction principale, ou si le canal CFTR est impliqué dans d'autres processus.

Les études réalisées ont permis de montrer que la protéine sauvage CFTR est régulée et / ou régule d'autres protéines grâce aux interactions des domaines PDZ. Ce type d'interaction lui permet d'être localisée à la membrane apicale des cellules. La présence de la protéine CFTR à la membrane apicale des cellules épithéliales semble entrer dans la régulation de nombreux canaux ioniques.

Néanmoins, toutes les associations protéiques impliquant CFTR ne sont pas encore déterminées. Cependant en l'absence de protéine CFTR, provoquée par des mutations du gène CFTR, les complexes protéiques ainsi que les fonctions des autres protéines « canal » associées sont modifiées. C'est ce qui permet de penser que de nombreuses régulations sont effectuées par la protéine CFTR.

Après avoir décrit certaines fonctions de la protéine CFTR, nous cherchons à savoir s'il existe un lien particulier entre les mutations du gène et la fonction canal chlore de la protéine CFTR. On sait que dans la mucoviscidose, il y a une perturbation des ions chlorure dans la sueur des patients malades.

1.2.2.3 Corrélation entre les mutations du gène CFTR et la fonction canal chlore

Nous allons à présent décrire les six classes de mutations agissant sur le gène CFTR et leurs conséquences (figure 6).

- Les mutations de classe I (ou nulles), sont des mutations pour lesquelles il n'y a pas de protéine. Cela correspond à un défaut de synthèse, il n'y a pas de transcription du gène en ARNm stable, ou ayant la bonne longueur. Cela entraîne une perte de fonction. La protéine tronquée est instable et est reconnue par une protéine chaperonne dans le réticulum endoplasmique où elle sera dégradée. Environ 50 % des mutations du canal CFTR affectent la synthèse de l'ARNm. On peut par exemple citer les mutations G542X, W1282X ou 3905insT.
- La deuxième classe de mutations correspond à un défaut de maturation de la protéine. La protéine mutante n'est donc pas adressée au bon endroit, en général elle reste localisée dans le cytoplasme. Dans ce cas encore, très peu de protéines fonctionnelles arrivent à la membrane apicale des épithélia. C'est le cas de la mutation la plus répandue : F 508 del.
- Les mutations de classe III correspondent à des protéines mutées présentes à la membrane apicale. Ces mutants sont correctement synthétisés et localisés, mais ne peuvent pas être activés, ou ont une fonction de canal Cl⁻ anormale. Dans la classe III sont incluses les mutations G551D et G551S situées dans le domaine NBD1 et les mutations S1255P et G1349D localisées dans le domaine NBD2, qui modifient la liaison et l'hydrolyse de l'ATP ainsi que la phosphorylation du domaine R.
- Les mutations de classe IV correspondent à des mutations qui affectent la conductance et les mécanismes d'ouverture et de fermeture du canal. Certaines sont localisées dans les domaines transmembranaires formant le pore du canal.
- Les mutations de la classe V influencent la quantité d'ARNm ayant une longueur totale correcte, ainsi que la quantité de protéines fonctionnelles. Cette classe inclut des mutations dans le promoteur et des mutations qui modifient l'épissage alternatif ou provoquent une synthèse inefficace de la protéine.

- La sixième classe correspond à des mutations qui affectent la régulation des autres canaux par la protéine CFTR (PILEWSKI & FRIZZELL, 1999) (MICKLE & CUTTING, 1998).

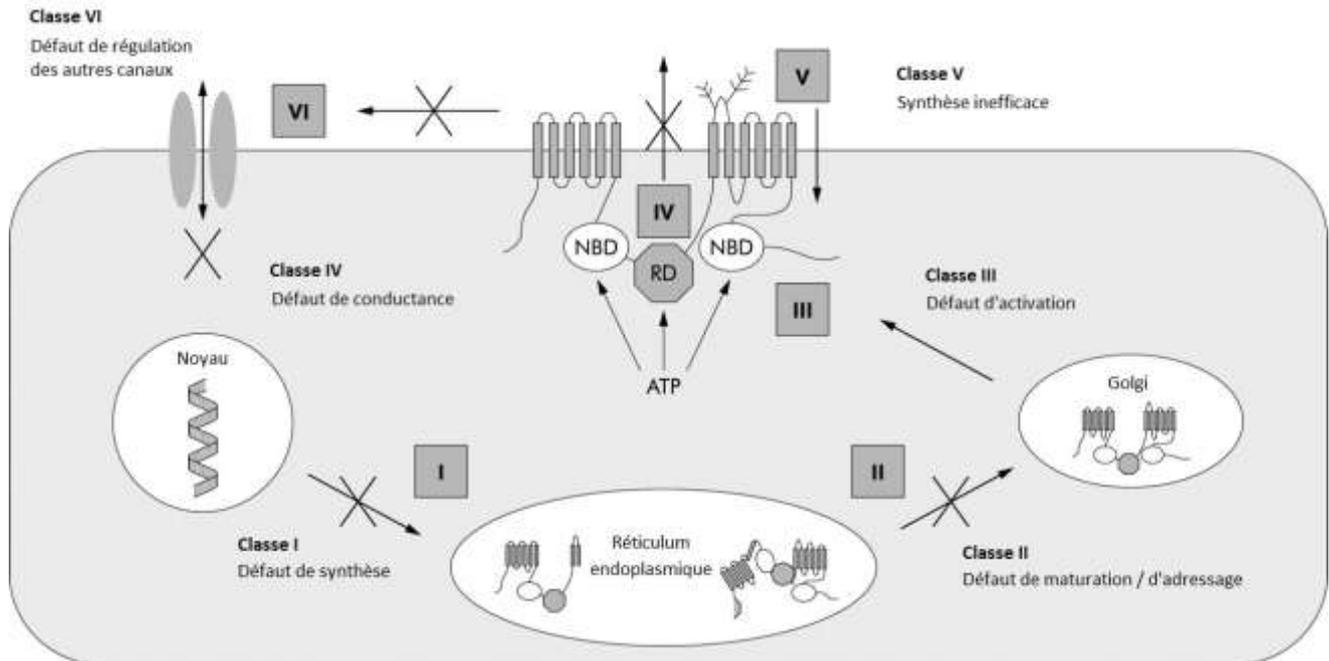


Figure 6 : Représentation schématique des six classes de mutations du gène CFTR et leurs conséquences (WITT, 2003)

La mutation de classe I traduit l'absence de protéine. Celle de classe II constitue un défaut d'adressage de la protéine. La mutation de classe III correspond à un défaut d'activation qui se traduit par une protéine inactive. La mutation de classe IV ne permet pas l'ouverture et la fermeture du canal. Celle de classe V joue sur la quantité de protéines fonctionnelles. Enfin la mutation de classe VI touche les autres canaux régulés par la protéine CFTR.

Sur le plan clinique, la relation génotype / phénotype est très difficile à établir, cela est dû à la faible représentation de nombreuses mutations et aux effets environnementaux modifiant le phénotype vrai. De plus, une même mutation peut correspondre à des désordres phénotypiques différents (FANEN et al., 1997). Cette variation des phénotypes peut s'expliquer par la présence de gènes modificateurs. Un gène modificateur peut intervenir dans l'expression phénotypique d'un allèle situé en dehors du locus du gène muté. Certains gènes modificateurs produisent des protéines qui sont des déterminants dans les processus inflammatoires, c'est le cas de la molécule ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1). Il s'agit d'une molécule d'adhésion intercellulaire qui s'exprime sur les cellules épithéliales bronchiques et les cellules du système immunitaire. Elle peut produire des effets pro-inflammatoires comme le recrutement des leucocytes, et joue un rôle important dans les phénomènes d'adhérence impliqués dans la réponse inflammatoire.

1.2.2.4 La mutation F 508 del

Comme nous l'avons vu précédemment, la mutation F 508 del est la plus fréquemment rencontrée dans la mucoviscidose. Voici l'explication permettant de comprendre pourquoi la protéine finale sera immature.

Cette mutation de classe II est responsable de 67 % des cas de mucoviscidose (ESTIVILL et al., 1997). Localisée dans le domaine NBD1 (codé par l'exon 10), cette délétion d'une phénylalanine en position 508, ne modifie pas le cadre de lecture et n'a pas d'effet sur la liaison de l'ATP. La mutation perturbe le repliement du domaine NBD1 et empêche la maturation complète de la protéine.

La protéine mutée, mal glycosylée, localisée dans le cytoplasme (DEMOLOMBE et al., 1994) est dégradée dans le réticulum endoplasmique par le protéasome (pour 70 % des protéines mutées) et d'autres complexes protéolytiques. Cependant, lorsqu'elle est correctement adressée à la membrane plasmique (pour 30 % des protéines mutées), la protéine F 508 del fonctionne comme un canal chlore activé par l'AMPc (FRIZZELL, 1995).

La mutation R553M corrige, *in vitro*, le défaut de repliement dû à la mutation F 508 del. *In vivo*, le double mutant $\Delta F508 / R553M$ corrige seulement partiellement le transport à la membrane, et la protéine mature n'est que partiellement fonctionnelle.

On comprend ainsi qu'avec une protéine qui n'est pas fonctionnelle à 100 %, ses fonctions de canal chlore et de canal ionique peuvent être perturbées voire inactives et créer des déséquilibres ioniques au niveau cellulaire.

1.3 Manifestations physiologiques dans la mucoviscidose

Les déséquilibres ioniques engendrés par le dysfonctionnement de la protéine CFTR vont affecter plus ou moins sévèrement différents organes comme les glandes sudoripares, les poumons, les intestins, le pancréas, le foie et l'appareil reproducteur, provoquant différents troubles voire des lésions irréversibles (tableau 2).

Tableau 2 : Fréquence des principales manifestations cliniques de la mucoviscidose (MOSNIER – PUDAR, 2008)

Liste des organes atteints dans la pathologie et le pourcentage de patients qui en sont touchés. Les organes les plus touchés sont les voies aériennes, les organes génitaux et le pancréas. On constate que tous les patients sont atteints de nombreuses bronchiolites, bronchites et bronchectasies. La plupart souffre également de pansinusite. Les troubles de la reproduction les plus fréquents sont l'azoospermie obstructive chez l'homme, et l'épaississement du mucus cervical chez la femme. L'insuffisance pancréatique est l'atteinte principale touchant le système digestif.

Appareil respiratoire	%
<i>Voies aériennes supérieures</i>	
Polypes nasaux	6-20
Pansinusite	90-100
<i>Tractus respiratoire inférieur</i>	
bronchiolites, bronchites, bronchectasies	100
Glandes endocrine	
	%
Diabète sucré	15
Retard pubertaire	85
Troubles de la reproduction	
	%
Azoospermie obstructive	98
Mucus cervical épais	> 95
Tractus gastro-intestinal	
	%
Insuffisance pancréatique	85
Iléus méconial	10
Iléus stercoral	10-30
Prolapsus rectal	20
Invagination intestinale	1
Pancréatite	5
Atteinte hépatique	
	%
Lithiase biliaire	12
Stéatose	20
Cirrhose biliaire focale	20
Cirrhose multinodulaire	5
Sueur Cl⁻ > 60 mmol / L	
	%
(risque de coup de chaleur)	98

Les atteintes les plus sévères se situent aux niveaux respiratoire, digestif et hépatique. Ce sont les trois atteintes auxquelles nous allons porter une attention particulière, notamment l'atteinte respiratoire qui sera développée plus longuement dans la seconde partie de la thèse.

1.3.1 Atteinte respiratoire

Une modification de la composition ionique de la sueur a été pour la première fois décrite en 1953 (DI SANT'AGNESE et al., 1953) dans la portion tubulaire excrétrice de la glande sudoripare des sujets atteints de mucoviscidose (QUINTON & BIJMAN, 1983). Cette modification est due à une réabsorption réduite voire absente des ions chlorure. Cette observation a donné lieu à un test encore utilisé aujourd'hui dans le diagnostic de la mucoviscidose.

A la naissance, les enfants atteints de mucoviscidose ont des poumons sains. Cependant, les manifestations respiratoires apparaissent dans 75 % des cas chez les nourrissons, et sont présentes chez 95 % des adultes. L'atteinte pulmonaire et ses complications sont les causes létales prédominantes de la mucoviscidose. En effet, cette atteinte est responsable de mortalité dans 95 % des cas.

Ces manifestations sont liées à une obstruction des bronchioles par un mucus épais allant de 10 à 100 μm d'épaisseur, alors que chez les individus sains il n'est que de 5 μm . Ce film comprend des glycoprotéines et des phospholipides de type surfactant associés à de l'eau et des électrolytes. Ce mucus sert à piéger les particules exogènes présentes dans l'air inspiré (bactéries, virus, poussières). Ses propriétés physico-chimiques permettent sa mobilisation par le réseau ciliaire de surface pour évacuer les particules piégées.

Dans la mucoviscidose, la séquestration des ions chlorure et l'entrée de sodium dans la cellule vont provoquer une augmentation de la réabsorption d'eau (LIEDTKE, 1992). Cela va favoriser l'épaississement des sécrétions muqueuses et l'amincissement de la couche hydrique profonde. Le battement des cils est ralenti par un mucus beaucoup trop dense, entraînant une diminution de la clairance mucociliaire (CMC) (KNOWLES et al., 1983) (GRIESE, 1999). Cependant, les cils vibratiles restent normaux et fonctionnels.

L'obstruction bronchique rend propice la croissance de micro-organismes. Cette situation entraînera une inflammation exogène chronique des bronches avec surinfection bactérienne par des germes spécifiques comme *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* puis *Pseudomonas aeruginosa* (DOGGETT, 1969) (DOGGETT & HARRISON, 1972) (HOIBY, 1988).

L'atteinte broncho-pulmonaire évolue par poussées qui peuvent amener le patient à développer des complications pouvant engager le pronostic vital. Le décès survient en général au décours d'une exacerbation des signes respiratoires d'origine infectieuse, accompagnée d'insuffisances respiratoire et cardiaque. La mort survient alors par asphyxie.

1.3.2 L'atteinte digestive

Alors que l'atteinte pulmonaire reste la plus grave, les manifestations gastro-intestinales dans la mucoviscidose sont multiples. Les plus courantes sont l'insuffisance pancréatique exocrine, l'iléus méconial, un reflux gastro-œsophagien (RGO) ou une maladie hépatique.

1.3.2.1 L'insuffisance pancréatique exocrine

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE), dont le retentissement digestif compromet l'état nutritionnel (SERMET-GAUDELUS et al., 2000), est une des premières causes de morbidité dans la mucoviscidose. Elle est découverte par une augmentation de la stéatorrhée au-delà de 3 g / jour chez le jeune enfant, et au-delà de 5 g / jour chez l'enfant plus grand et l'adulte.

Entre 85 et 90 % des patients atteints de mucoviscidose ont une IPE, résultant d'une obstruction des canaux pancréatiques et par conséquent une destruction des tissus acineux (STURGESS, 1984).

En effet, la diminution de la sécrétion de chlorure entraîne une détérioration de la production d'ions bicarbonates normalement très abondants dans le suc pancréatique. Cette diminution provoque aussi une incapacité à hydrater ce suc car le flux d'eau accompagnant les échanges ioniques est très faible. La diminution des sécrétions de bicarbonates ne permet pas d'alcaliniser de façon adéquate les sécrétions protéiques concentrées des cellules acineuses (ISHIGURO et al., 2007). Ce matériel de nature protéique s'épaissit et provoque une obstruction canalaire en amont de laquelle prend place une dilatation pseudo-kystique et se constitue une fibrose cicatricielle. L'aspect de ces lésions explique le nom initialement donné à la maladie (fibrose kystique du pancréas), toujours en usage dans les pays anglo-saxons (Cystic fibrosis).

Le manque de sécrétion d'ions bicarbonates par le pancréas, mais aussi par la muqueuse duodénale, se traduit par une incapacité à neutraliser l'acidité du chyme gastrique déversé dans le duodénum (BOROWITZ et al., 2006). Le potentiel hydrogène (pH) duodénal est plus bas chez les patients mucoviscidosiques que chez les patients sains (PRATHA et al., 2000), affectant l'activation des enzymes pancréatiques exogènes et endogènes. Il s'en suivra une digestion réduite des macronutriments, avec un effet plus marqué pour les lipides.

Une grande proportion (jusqu' à 90 %) des patients atteints de mucoviscidose présente des symptômes de malabsorption (FARRELL et al., 1985) ayant comme conséquence un retard staturo-pondéral chez l'enfant, (BOROWITZ et al., 2004) même si celui-ci essaie souvent de le compenser par un appétit vorace.

De plus, la malabsorption est souvent majorée par l'apparition d'un déficit en sels biliaires et par une carence en acides gras essentiels (AGE), en vitamines liposolubles (A, D, E, K), et en oligo-éléments (Fer, Zinc, Sélénium). Leur déficit peut se traduire par des symptômes rarement notés au moment du diagnostic. Les carences en acides gras essentiels et en vitamines liposolubles seront développées de manière plus précise dans la partie 3.

1.3.2.2 Manifestations intestinales

L'iléus méconial est la manifestation la plus précoce de la mucoviscidose. Il survient chez 20 % des nouveau-nés atteints de mucoviscidose (LAI et al., 2004).

L'iléus méconial se développe pendant la vie fœtale par un épaissement du mucus sécrété par les glandes intestinales destiné à tapisser la paroi intestinale et à la protéger du chyme acide de l'estomac. Cet épaissement va rendre la paroi intestinale moins perméable en ralentissant la progression du chyme gastrique. A la naissance, les nouveau-nés atteints présentent des ballonnements abdominaux, des vomissements bilieux et sont dans l'incapacité à évacuer le méconium trop épais (MUSHTAQ et al., 1998). De plus, l'iléus méconial est souvent associé à l'insuffisance pancréatique exocrine (BLACKMAN et al., 2006).

Les adolescents et les adultes présentent assez fréquemment un syndrome d'occlusion intestinale distale (SOID) qui apparaît plus tardivement, évoluant jusqu'à une obstruction intestinale complète. Les symptômes sont liés à l'impaction de matières au niveau de l'iléon distal, du caecum, et du colon proximal, et peuvent être favorisés par une inadaptation du traitement substitutif pancréatique.

1.3.2.3 Autres manifestations digestives

Le RGO est fréquent chez les jeunes enfants atteints de mucoviscidose, notamment lorsque la maladie pulmonaire est sévère. La prévalence des brûlures d'estomac est de 81 % chez les nourrissons, et 25 % chez l'enfant de plus de 5 ans (SCOTT et al., 1985). Le RGO peut survenir très précocement après la naissance et tend à diminuer avec l'âge, tandis que les problèmes respiratoires augmentent avec le temps (MALFROOT & DAB, 1991).

Néanmoins, l'atteinte peut, en retour, aggraver l'état pulmonaire en contribuant à une hyperactivité bronchique (traduite par la toux, voire une respiration sifflante), mais aussi par le biais de micro-aspirations du contenu de l'estomac dans les poumons.

1.3.3 L'atteinte hépatique

Contrairement aux autres atteintes digestives, les conséquences de l'atteinte hépatique sont plus tardives. Elles sont souvent difficiles à détecter à un stade précoce de la maladie puisque ces anomalies sont souvent légères et intermittentes.

La protéine CFTR est exprimée exclusivement au pôle apical des cellules épithéliales (cholangiocytes) qui tapissent les canalicules biliaires intra-hépatiques et les voies biliaires extra-hépatiques (KINNMAN et al., 2000). La sécrétion d'une bile anormale, trop visqueuse à cause d'un déséquilibre ionique, va obstruer localement ces canalicules pouvant causer à terme une cirrhose biliaire (figure 7). Cependant, d'autres anomalies peuvent être détectées (microvésicule, lithiase biliaire). Ces manifestations peuvent, par elles-mêmes avoir un retentissement nutritionnel.

MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES

RESULTATS CLINIQUES

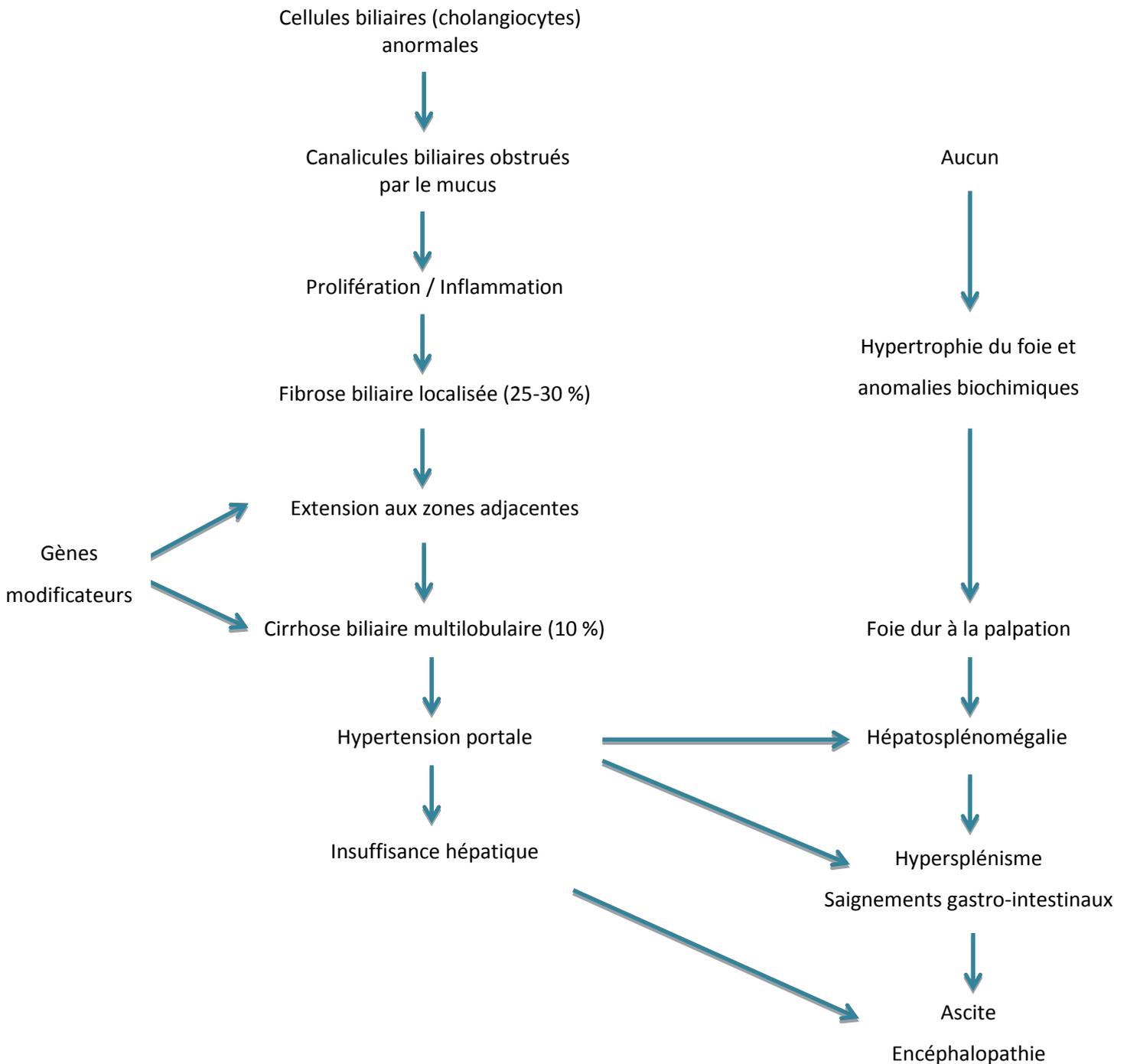


Figure 7 : Evolution de l'atteinte hépatique dans la mucoviscidose (SOKOL & DURIE, 1999)

Les canalicules biliaires présentant la protéine CFTR anormale, sont obstrués par la bile dont la viscosité est augmentée. Ceci entraîne une inflammation localisée responsable d'une fibrose biliaire. Par l'action de gènes modificateurs, cette fibrose peut s'étendre et provoquer l'apparition d'une cirrhose biliaire. Ces atteintes provoquent des modifications hépatiques (hypertrophie puis hépatosplénomégalie) ainsi qu'une hypertension portale conduisant à une insuffisance hépatique. Cette dernière pouvant entraîner une ascite et une encéphalopathie.

Nous venons de voir les atteintes les plus importantes et les plus graves. En effet, l'atteinte respiratoire notamment, engage le pronostic vital du patient lorsqu'elle devient incontrôlable. Néanmoins, d'autres manifestations cliniques viennent également diminuer la qualité de vie des patients.

1.3.4 Les autres atteintes

De la découverte de la maladie jusqu'aux premiers traitements, les progrès scientifiques ont permis d'augmenter la survie des individus atteints de mucoviscidose. De ce fait, la question de la fertilité chez les patients atteints de mucoviscidose est devenue une problématique de plus en plus importante.

L'infertilité chez les hommes atteints de mucoviscidose a d'abord été soupçonnée dans les années 1960 (DENNING et al., 1968), et l'absence de canaux déférents provient soit d'un développement anormal, soit de lésions obstructives (PATRIZIO & SALAMEH, 1998). Chez 97 % à 98 % des hommes malades, l'absence congénitale de canaux déférents bloque le transport des spermatozoïdes à partir des structures épидидymaires vers les voies externes. Des anomalies dans la constitution du sperme ont également été identifiées chez les hommes atteints de mucoviscidose. Il en résulte une azoospermie (absence totale de spermatozoïdes dans le sperme), un volume de sperme réduit, une augmentation de son acidité ainsi qu'une diminution de sa concentration en fructose (DENNING et al., 1968) (KAPLAN et al., 1968) (RULE et al., 1970) (HOLSCLAW et al., 1971).

Chez la femme, bien qu'on ne relève pas d'anomalies morphologiques qui pourraient empêcher la procréation, la puberté et les menstruations sont généralement retardées de quelques années. L'aménorrhée, les cycles menstruels irréguliers, et les ovulations irrégulières, surviennent plus fréquemment chez les femmes atteintes de mucoviscidose que chez les femmes saines (STEAD et al., 1987) et sont généralement le résultat d'une dénutrition.

Une des causes évoquées quant aux problèmes de procréation chez la femme atteinte est un épaissement de la glaire cervicale, qui agit comme une barrière face aux spermatozoïdes (OPPENHEIMER et al., 1970).

Une autre atteinte jouant sur la qualité de vie des malades est la survenue d'un diabète qui se majore avec la durée de vie des patients. Elle est estimée à 50 % après 25 ans. Un retard de sécrétion d'insuline pourrait être assez fréquemment responsable d'une intolérance aux sucres dont il faut parfois tenir compte lors de la prise en charge nutritionnelle. Ce retard serait lié à la dégradation du pancréas exocrine et à l'augmentation de la résistance à l'insuline d'origine hépatique.

La corticothérapie peut majorer l'intolérance glucidique, car les corticoïdes sont diabétogènes (COSTA et al., 2005). Même si l'insulinothérapie reste le traitement le plus efficace pour équilibrer le diabète, il alourdit le traitement déjà important dans la mucoviscidose.

On se rend compte que toutes les anomalies sont dues à l'expression de la protéine CFTR sur les cellules bronchiques, pancréatiques, intestinales ou encore hépatiques, pour les plus importantes. Afin de pouvoir limiter au maximum le développement de ses multiples atteintes, ou d'en ralentir la survenue et de les traiter de la meilleure façon possible, il a été mis en place un programme de dépistage systématique des nouveaux-nés.

1.4 Dépistage

Le dépistage de la mucoviscidose a été mis en place dans le cadre d'un programme national en 2002 en métropole et à l'île de la Réunion. Progressivement introduit dans toutes les régions, il est actuellement systématique chez tous les enfants au même titre que le dépistage de la phénylcétonurie, de l'hypothyroïdie congénitale, de l'hyperplasie congénitale des surrénales et de la drépanocytose. Nous verrons les critères nécessaires pour qu'une pathologie puisse bénéficier d'un dépistage systématique.

Le dépistage néonatal commence par le dosage de la TIR (trypsine immuno réactive) au 3^{ème} jour de vie puis dépend d'un arbre décisionnel (figure 8).

Nous parlerons du dosage de la TIR, du test de la sueur, de la biologie moléculaire et du dosage de la protéine associée à la pancréatite (PAP).

Ces méthodes ne sont pas toutes équivalentes, en temps, en coût et en facilité d'utilisation. Certaines sont encore trop peu utilisées pour devenir des tests de référence. Pour chaque test nous tenterons de décrire le principe et les résultats obtenus.

1.4.1 Dépistage systématique

Ce dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose a permis une prise en charge précoce de la maladie, ainsi que l'amélioration de l'espérance de vie (figure 8).

Ce dépistage est réalisé à partir d'une goutte de sang prélevée sur le nouveau-né au 3^{ème} jour de vie, en même temps que les dépistages systématiques plus anciens (test de Guthrie).

Cependant, pour qu'une maladie puisse faire l'objet d'un dépistage néonatal systématique, un certain nombre de conditions doivent être remplies.

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a défini en 1968 les critères qui permettent à une maladie de bénéficier ou non d'une telle action de prévention (ARDAILLOU & LE GALL, 2006) (VIDAILHET, 1994) :

- L'affection dépistée doit être suffisamment grave et représenter alors un problème important de santé publique.
- La maladie dépistée doit être accessible à un traitement efficace, avec le critère fondamental, d'un bénéfice direct et immédiat pour le sujet dépisté.
- La maladie doit pouvoir être détectée par un test simple, fiable, peu onéreux, applicable à grande échelle et que son évolution soit connue.
- La maladie doit être suffisante pour justifier l'effort financier consenti. On peut estimer cette fréquence seuil à 1 / 20000 dans un pays industrialisé comme la France.
- La création de centres de diagnostic et de traitement est nécessaire pour prendre en charge les enfants dépistés.
- Enfin, le dépistage doit être programmé, organisé et évalué et son coût doit être modéré afin de rester inférieur au coût de la prise en charge de la maladie.

En théorie, le dépistage de la mucoviscidose ne répond pas à l'ensemble des critères évoqués ci-dessus. La fréquence de cette pathologie ainsi que sa gravité sont indiscutables mais plusieurs éléments ont été mis en avant et ont ralenti la mise en place de son dépistage.

On reprochait au dosage de la TIR son manque de performance (Valeur prédictive positive ou VPP de 4 %) alors qu'il s'agissait du seul test de dépistage disponible. La VPP d'un test représente la probabilité pour que la personne soit malade sachant que le test est positif.

Depuis début 1990, la découverte du gène responsable de la mucoviscidose et des mutations associées a permis de compléter le dosage de la TIR par une recherche génétique des mutations les plus fréquentes.

La spécificité de ce dépistage en double étape est passée alors à 99,9 % et sa VPP à 33,6 %, rendant le dépistage beaucoup plus performant. Cependant, comme nous l'avons vu auparavant, la tendance serait à un dépistage « tout biologique ». L'étude a été menée sur cinq régions françaises par DAGORN et SARLES, qui ont remplacé l'analyse génétique par le dosage de la PAP.

Comme nous l'avons vu, les résultats se sont avérés concluants et le passage par la biologie moléculaire ne semblerait plus nécessaire.

Un des éléments ayant également mis un frein à la systématisation de ce dépistage est l'absence de traitement curatif de la maladie.

À propos des critères de l'OMS, l'Académie de médecine, dans un avis rendu en 2006, précise les éléments suivants : « *il convient d'actualiser les critères de l'OMS publiés il y a 40 ans sur les conditions de validité d'un dépistage néonatal. Deux points devraient être considérés : d'une part, la prévalence de la maladie ne peut pas être un critère absolu et la limite au-dessous de laquelle le dépistage néonatal n'est pas envisageable pourrait être abaissée si, malgré la faible prévalence de la maladie, la balance bénéfices/risques reste positive ; d'autre part, la notion de l'existence d'un traitement curatif ne doit pas être la seule à être prise en compte si des traitements palliatifs permettant d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la vie des patients sont possibles* » (ARDAILLOU & LE GALL, 2006).

Nous allons voir comment s'organise le dépistage de la mucoviscidose par le test de la trypsine immuno-réactive. Lorsque ce test est positif et que la maladie est présente, il faut alors chercher quelle mutation est en cause, et confirmer le diagnostic par un « test de la sueur ».

1.4.1.1 Dosage de la trypsine immuno réactive

Le dépistage néonatal de la mucoviscidose fait l'objet de discussions dans la plupart des pays occidentaux depuis la découverte par CROSSLEY d'un marqueur biologique précoce : la trypsine (CROSSLEY et al., 1979).

La trypsine est l'un des principaux produits de sécrétion du pancréas humain, faisant de son taux sanguin un marqueur spécifique de la fonction pancréatique car c'est la seule qui est sécrétée uniquement par cet organe.

L'augmentation de la trypsine résulte d'une obstruction de canaux pancréatiques par des amas de protéines *in utero* qui génère un « relargage » d'enzymes dans le sang. Son dosage (à partir de sang séché recueilli lors des premiers jours de vie) fournit une information sur le risque de mucoviscidose et doit conduire à des investigations diagnostiques.

Principe :

Le dosage de la trypsine se réalise soit par une méthode radio immunologique (CIS Bio International), soit par une méthode immuno fluorimétrique (Delfia). Les résultats sont exprimés par rapport à une valeur seuil. La commission de contrôle de l'AFDPHE (Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant) organise le contrôle de qualité auprès de l'ensemble des laboratoires.

Dans le centre de dépistage de la région Lorraine, la méthode de dosage utilisée est la méthode Delfia® par immunofluorescence. Les principes de cette méthode de dosage sont basés sur la fluorométrie, utilisant des anticorps monoclonaux. La fluorescence de chaque échantillon est proportionnelle à sa concentration en TIR.

Si la valeur est supérieure au seuil autorisé, le prélèvement est envoyé dans un laboratoire de biologie moléculaire pour que soit réalisée une analyse génétique, avec l'accord signé des parents (annexe 2).

Résultats :

La recherche de mutation dans le gène CFTR n'est faite que chez le nouveau-né ayant une TIR élevée (supérieure au seuil d'action). Dans ce cas l'enfant est signalé à l'Association régionale qui s'assure que les parents ont bien donné leur consentement écrit pour poursuivre le dépistage avec le test génétique (annexe 2).

Différentes situations sont alors possibles, si la TIR est supérieure ou égale à 65 µg / L :

- Deux mutations sont identifiées : L'enfant est atteint de mucoviscidose : il doit être vu dans un centre spécialisé (Centre de Ressources et de Compétences de la mucoviscidose (CRCM)) pour la mise en place du traitement et de son suivi.
- Une seule mutation est découverte : L'enfant peut être atteint, mais la seconde mutation dont il est porteur n'a pas été retrouvée car elle n'était pas parmi celles recherchées par le test génétique (le risque qu'une deuxième mutation ne soit pas identifiée est de 15 %). Il faut faire des investigations complémentaires pour savoir si l'enfant est simplement hétérozygote porteur sain (comme un de ses parents), ou s'il a la mucoviscidose. Il doit donc lui aussi être vu dans un centre spécialisé pour subir un test de la sueur.

- Aucune mutation n'est présente : Si le taux de TIR est inférieur à 100 µg / L au troisième jour de vie, les investigations s'arrêtent là car il y a peu d'arguments pour penser que l'enfant est atteint. En revanche, un taux de TIR relativement élevé laisse planer un doute et un contrôle de la TIR sur un nouveau prélèvement est utile ; le plus souvent, le nouveau dosage de la TIR est normal et les parents qui ont envoyé le second prélèvement peuvent être rassurés. Dans le cas contraire, l'enfant est convoqué par le CRCM.

1.4.1.2 Biologie moléculaire

Il ne s'agit pas d'une méthode diagnostique à part entière, mais la recherche des mutations les plus fréquentes de la mucoviscidose par des techniques de biologie moléculaire est envisageable pour confirmer ou infirmer le diagnostic de mucoviscidose.

Actuellement, il existe plus de 2000 mutations possibles du gène CFTR, codant pour un canal chlore défectueux. Il est, techniquement et économiquement parlant, impossible de les rechercher toutes pour un diagnostic rapide.

En France l'étude des mutations du gène CFTR, toutes régions confondues, permet de mettre en évidence les mutations les plus fréquentes et montre ainsi que la mutation F 508 del est retrouvée dans 75 % des cas, la G452X dans 3,3 % des cas, la N1303K dans 2,4 % des cas et la 1717-1G>A dans 1,31 % des cas.

Les kits de laboratoire utilisés en première intention recherchent un panel des 20 à 30 mutations les plus fréquentes sous nos latitudes. Le kit 30, spécialement conçu pour le dépistage effectué en France, couvre 80 % des mutations responsables de mucoviscidose.

Lorsque le kit ne permet pas d'identifier les deux mutations, un séquençage systématique de tout le gène permet d'identifier des mutations rares.

De plus, en 2004, plusieurs laboratoires ont mis en place la recherche de grandes délétions. L'ensemble de ces recherches permet d'identifier plus de 97 % de mutations et délétions responsables de mucoviscidose.

Cependant, le diagnostic moléculaire de la mucoviscidose est rendu difficile par la taille du gène (250000 paires de bases dont 6500 de séquence codante), le nombre important d'exons et de mutations. De plus, afin de pouvoir effectuer ce test en plus du dosage de la TIR, il est nécessaire d'avoir le consentement écrit des parents (annexe 2).

On s'intéresse à une autre molécule, pour le dépistage, ne nécessitant qu'un dosage biochimique et qui ouvre une voie vers l'amélioration du dépistage. Il s'agit de la Pancreatitis Associated Protein (PAP), qui a montré des performances similaires au dosage de la TIR. Ceci permettrait d'éviter le dépistage d'hétérozygotes, contraire à la législation actuelle.

1.4.1.3 Test de la sueur

Le test de la sueur correspond au dosage des chlorures contenu dans la sueur du patient et représente un des principaux tests diagnostiques de la mucoviscidose. Il permet un dépistage dès les premiers mois de la vie.

Le test se déroule en trois temps : l'obtention de la sueur, le recueil de la sueur et la détermination de sa concentration en chlorure.

Principe :

- **Obtention de la sueur :** elle nécessite une stimulation locale de la sécrétion de sueur par iontophorèse à la pilocarpine. L'iontophorèse consiste à faire passer des molécules à travers la peau en utilisant un faible courant électrique. La pilocarpine est une drogue cholinergique qui stimule les glandes sudoripares. Comme celle-ci ne traverse pas la barrière cutanée, l'iontophorèse va permettre sa pénétration de la peau vers les glandes sudoripares. Cette iontophorèse est réalisée à l'aide d'un ampèremètre à ionisation muni de deux électrodes, selon la technique de GIBSON et COOKE (STERN, 1997). Ces auteurs ont montré que la sueur recueillie après cette stimulation pharmacologique est identique en qualité à la sueur physiologique.
- **Recueil :** on procède au recueil de la sueur par différentes techniques, notamment à l'aide d'un papier filtre appliqué à la surface de la peau ayant été stimulée, et recouvert d'un film plastique adhérent à la peau de façon étanche pendant 30 minutes (CHINET et al., 2000). Le poids minimum de sueur requis est de 100 mg pour que le test soit fiable.
- **Dosage des ions chlorure de la sueur :** il s'agit de la méthode de SCHALES. Elle est quantitative puisqu'elle tient compte du volume de sueur. Le papier filtre est laissé 1 heure dans de l'eau distillée pour que les ions chlorure passent en solution. Après extraction, on dose les ions chlorure par titrimétrie avec une solution de nitrate mercurique.

Résultats :

Après stimulation de la sudation, la sueur est recueillie et la concentration de chlorure est mesurée. Lorsque ce taux est inférieur à 40 mmol / L (30 mmol / L chez le nourrisson), le test est considéré comme normal. Si deux taux supérieurs ou égaux à 60 mmol / L sont retrouvés, alors le diagnostic est positif, sauf chez le nourrisson de moins de 3 mois où le seuil de 30 mmol / L est retenu.

Lorsque le taux est compris entre 40 (30 chez le nourrisson) et 60 mmol / L, l'interprétation est douteuse et le diagnostic de mucoviscidose ne peut pas être écarté (DESMARQUEST et al., 2000). Il est alors nécessaire de répéter les tests pour les contrôler et éventuellement s'aider d'autres arguments cliniques et / ou para cliniques comme la différence de potentiel nasal.

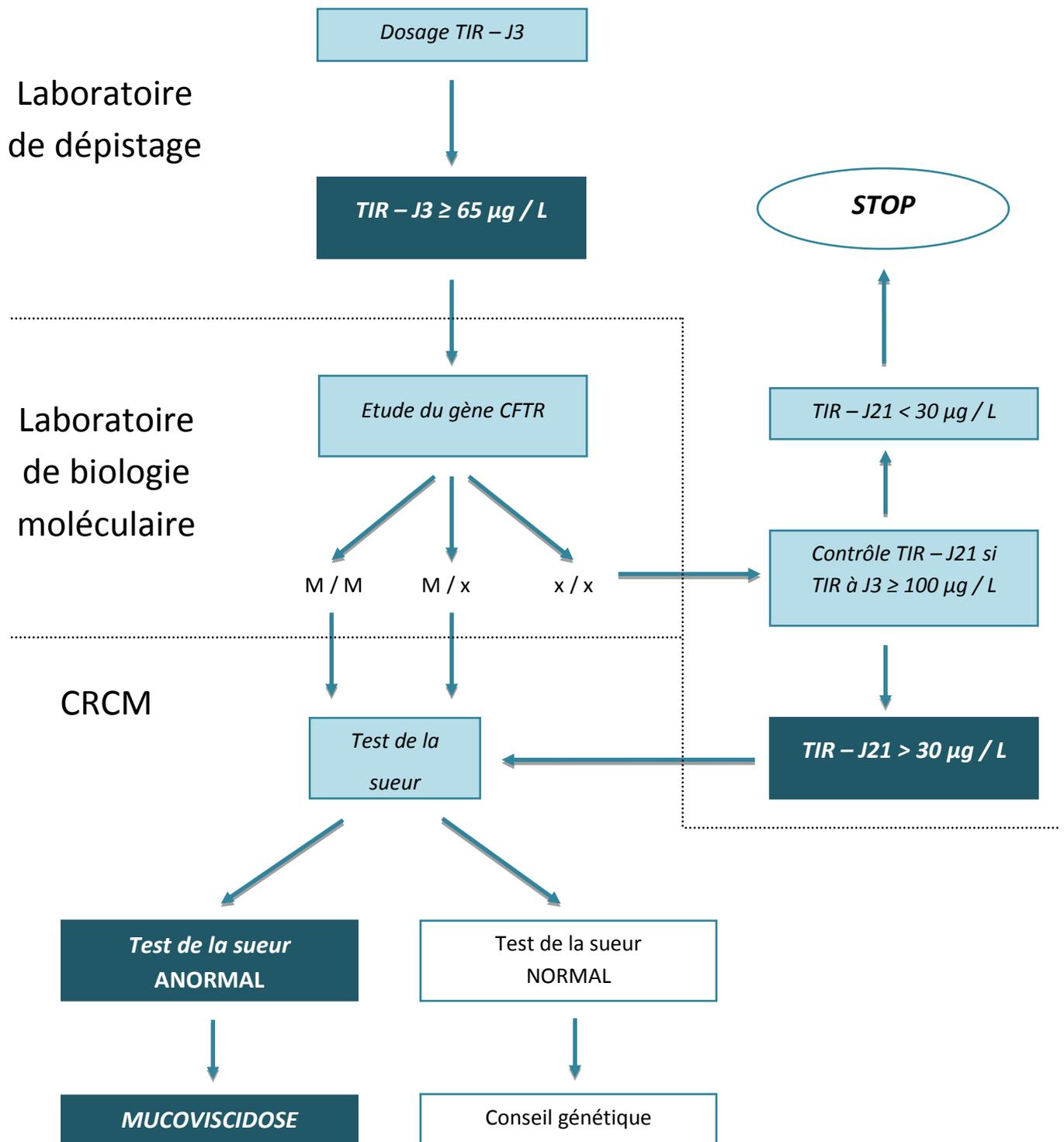


Figure 8 : Organigramme du dépistage de la mucoviscidose

Le dépistage commence par le dosage de la TIR et, en cas de résultat positif, il y a une recherche des mutations responsable. L'étude du gène CFTR n'est réalisée que s'il y a un consentement signé des parents. En l'absence de consentement, la procédure à suivre est le rappel pour contrôle de TIR à partir de J 21 et le seuil utilisé est $65 \mu\text{g} / \text{L}$. Puis le diagnostic est confirmé par la réalisation d'un test de la sueur.

1.4.2 Autres méthodes diagnostiques

1.4.2.1 Différence de potentiel nasal

La mesure de la différence de potentiel nasal transépithélial (DDP) a pris récemment une place plus importante parmi les outils diagnostiques mais surtout pour les protocoles de recherche clinique lorsqu'il s'agit de situations difficiles. Elle permet de fournir une approche *in vivo* de la protéine CFTR.

Dans les cellules normales, les chlorure entrent dans la cellule par la membrane basale et en sortent par la membrane apicale selon un gradient de concentration. Ces mouvements ioniques sont rendus possibles par le canal CFTR générant une différence de potentiel transépithélial qui peut être mesurée *in vivo*, notamment au niveau de la muqueuse nasale.

Dans la mucoviscidose, le transport du sodium, dans le sens de la réabsorption, est accru, alors que le passage des ions chlorure dans le milieu extracellulaire ne se fait pas. Les valeurs de la DDP ont été validées chez l'adulte par KNOWLES et son équipe (KNOWLES et al., 1995). Elles sont également validées chez l'enfant âgé de plus de 6 ans (SERMET – GAUDELUS et al., 2005).

Le test est peu douloureux mais sa durée est d'environ 45 minutes. C'est un examen compliqué qui requiert la présence d'un opérateur expérimenté et le suivi d'un protocole très précis.

Principe :

La DDP est mesurée entre deux électrodes (ROSENSTEIN & CUTTING, 1998):

- Une électrode de référence est placée au niveau de l'avant-bras dans le tissu sous-cutané, après abrasion de la peau. Cet espace est en continuité électrique avec celui situé au pôle basal des cellules épithéliales des voies aériennes.
- Une électrode « exploratrice » est placée au contact du pôle apical de l'épithélium cilié nasal.

La DDP est mesurée dans la cavité nasale, au niveau du plancher du cornet inférieur où prédominent les cellules ciliées, et où les valeurs de la DDP nasal sont les plus négatives. Cette DDP reflète essentiellement le transport du sodium (figure 9).

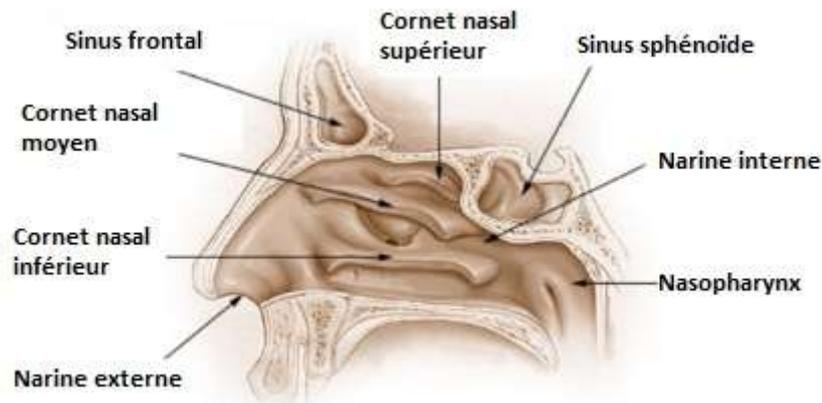


Figure 9 : Représentation de la cavité nasale et des 3 cornets nasaux

Les cornets nasaux sont 3 paires de lames osseuses qui participent à la constitution des fosses nasales. Les cornets nasaux participent au processus respiratoire. Les cornets inférieurs, qui sont utilisés dans la mesure de la DDP, sont les plus grands et principaux tissus humidifiant, réchauffant, filtrant et orienteur du flux aérien.

Pour étudier les autres composantes des transports ioniques transépithéliaux des voies aériennes, on perfuse au niveau de l'électrode exploratrice des agents actifs sur les transports ioniques (figures 10 et 11) :

- Amiloride : inhibe les canaux sodium et mesure la part de l'absorption active de sodium dans l'établissement de la DDP nasal.
- Solution sans chlorure : permet d'apprécier la perméabilité de l'épithélium nasal au chlorure en stimulant le transport de chlorure à travers l'épithélium.
- β -agoniste (isoprotérénol) : augmente la concentration intracellulaire d'AMPC et stimule la sécrétion active de chlore en présence d'amiloride.

Résultat :

La DDP au niveau nasal est une valeur négative exprimée en millivolts (mV) et le plus souvent représentant la moyenne des mesures des narines droite et gauche.

Chez les patients atteints de mucoviscidose, la DDP nasal de base est, en valeur absolue, deux fois plus négative que chez le sujet sain (60 mV contre 30 mV chez le sujet sain). Ceci est dû à la forte augmentation du transport de sodium (chargé positivement) dans la cellule.

Ensuite on perfuse de l'amiloride dans une solution saline, la DDP nasal (toujours en valeur absolue) diminue deux fois plus chez le sujet malade que le sujet sain.

On va ensuite perfuser de l'amiloride dans une solution faible en chlorure. On n'observe aucune réponse de la part des sujets mucoviscidosiques.

Pour finir, on perfuse de l'amiloride et de l'isoprotérénol dans une solution faible en chlorure. La DDP n'augmente pas plus que précédemment. Cela peut s'expliquer par l'absence de perméabilité de la cellule au chlore.

Nous pouvons nous douter de ces résultats qui confirment que lorsque la protéine CFTR est défaillante, alors les canaux ne fonctionnent plus correctement. C'est pourquoi le sodium est fortement réabsorbé et le chlore reste à l'intérieur de la cellule nasale.

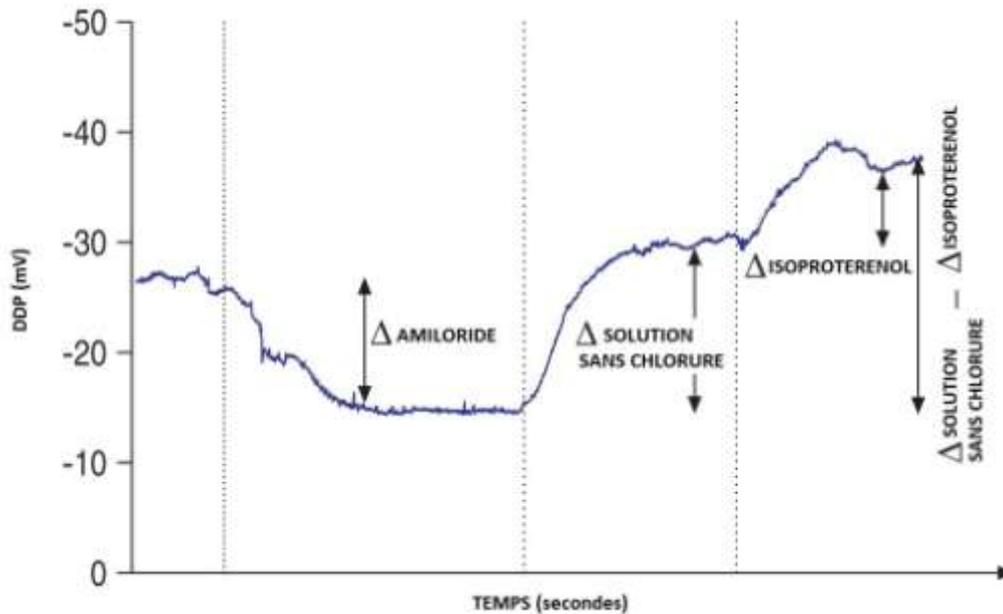


Figure 10 : Evolution de la DDP nasale chez le sujet sain (SERMET – GAUDELUS et al., 2011)

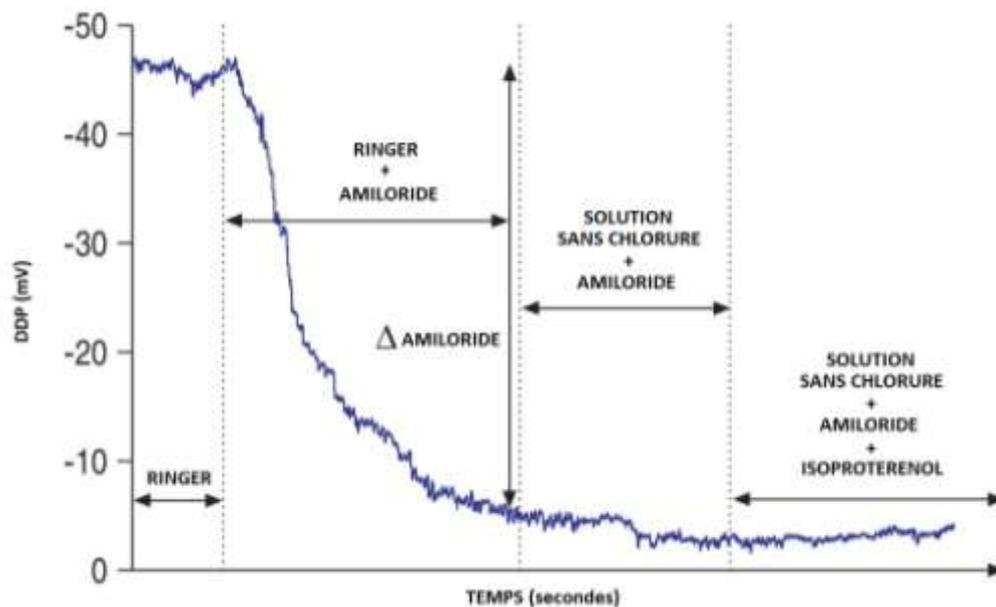


Figure 11 : Evolution de la DDP nasale chez le sujet mucoviscidique (SERMET – GAUDELUS et al., 2011)

Les courbes sont des tracés typiques des résultats obtenus chez le sujet normal et dans la mucoviscidose. La valeur de la DDP de base qui est deux fois plus négative pour le patient malade traduit la réabsorption exagérée de sodium par la cellule épithéliale. Puis l'irrigation de l'épithélium par une solution d'amiloride (blocage de la réabsorption de sodium) provoque une diminution de la DDP dans les deux cas. L'amplitude est plus forte chez le malade à cause de la valeur de base.

Puis, la stimulation de la sécrétion de chlorure par instillation d'une solution sans chlorure ou d'un agent pharmacologique (isoprotérénol) entraîne effectivement la sortie des ions chlorure (et donc des valeurs de DDP plus négatives) chez le sujet normal, alors qu'elle semble inefficace dans la mucoviscidose, où le canal chlore est anormal.

La mesure de la DDP peut être normale dans certains cas de mucoviscidose à présentation atypique alors que la conduction de chlorure est pourtant anormale, d'où l'importance des tests pharmacodynamiques, d'autant plus si la valeur basale est limite (WILSCHANSKI et al., 2001). Il a été suggéré une éventuelle corrélation entre le génotype d'un patient et la DDP nasal (HO et al., 1997).

La sensibilité de ce test est de 90 %, sa spécificité de 95 %. Il convient de réaliser ce test en dehors de toute affection de l'épithélium respiratoire (rhinite virale, atteinte inflammatoire...) sous peine d'obtenir des résultats faux négatifs.

1.4.2.2 Protéine associée à la pancréatite

La PAP (Pancreatitis Associated Protein) est une protéine synthétisée en grande quantité par le pancréas lorsqu'il est soumis à un stress, et ce dès la vie *in utero* pour les enfants atteints de mucoviscidose (SARLES et al., 1999). En effet, la maladie touche les bébés *in utero* et le taux sanguin d'enzymes pancréatiques présente une augmentation déjà avant la naissance.

Très peu exprimée en situation normale, sa synthèse est fortement induite au cours de la souffrance pancréatique. Cette protéine n'est pas synthétisée par le pancréas sain. Son dosage associé à celui de la TIR dans le cadre d'un dépistage néonatal a fait l'objet d'études pilotes en France (SARLES et al., 1999) (SARLES et al., 2005) (BARTHELLEMY et al., 2001).

Dans cinq régions françaises, le dosage de la PAP a été réalisé chez tous les nouveau-nés, soit 204 749 nourrissons atteints ou non de mucoviscidose. Ce dosage a été effectué parallèlement à celui de la TIR.

L'analyse des valeurs obtenues pour le dosage de la PAP, chez des enfants ayant une TIR élevée, permet de comparer l'efficacité des stratégies TIR / ADN (analyse génétique par biologie moléculaire) et TIR / PAP.

Dans les cas suivants, les nouveau-nés devraient subir un test de la sueur :

- TIR > 50 ng / mL et PAP > 1,8 ng / mL
- TIR > 100 ng / mL et PAP > 1 ng / mL

La combinaison de ces méthodes donnerait des résultats comparables à la stratégie TIR / ADN. C'est pourquoi les dosages TIR / PAP représentent une bonne alternative aux analyses de biologie moléculaire. En effet, il n'y a plus de problèmes juridiques et éthiques, le coût est moins important et la mise en pratique est facilitée.

Le dosage de la PAP, de la TIR, ou encore la biologie moléculaire, sont des méthodes utilisées pour le dépistage de la mucoviscidose. Il existe plusieurs formes de dépistage, les méthodes que nous venons de présenter sont celles du dépistage néonatal. Nous allons voir à présent quels sont les autres types de dépistage, ainsi que leurs intérêts respectifs.

1.4.3 Autres types de dépistage

Auparavant, les auteurs ont souligné que l'aspect tardif du diagnostic (36 % après 1 an) n'était pas dû à l'absence de signes d'alerte (25 % des enfants présentaient des signes respiratoires au diagnostic, 21 % une association de signes respiratoires et de diarrhée, 16 % un défaut de croissance pondérale, 17 % un iléus méconial) mais à une sous-estimation des symptômes.

Cependant, avant que le dépistage néonatal ne soit mis en place en France, les données concernant les malades et leur prise en charge sont peu nombreuses. Avant d'arriver au dépistage comme il se déroule aujourd'hui, différentes études et expériences ont été réalisées afin de démontrer son utilité. Le principal modèle du dépistage vient de l'étude du Pr. FARRELL de l'Université du Wisconsin aux Etats – Unis, mis en place en 1985.

Une évaluation rétrospective s'étant déroulée dans un centre de soins à Nancy a été rapportée lors du congrès international sur le dépistage systématique de la mucoviscidose qui s'est tenu à Caen en 1998 (VIDAILHET & DERELLE, 1998).

L'étude a porté sur un groupe de 223 enfants suivis dans le centre de soins entre 1972 et 1999. Elle décrit l'âge et les signes cliniques au diagnostic, avant la mise en place d'un dépistage néonatal systématique.

Dans 40 % des cas, le diagnostic avait été posé avant l'âge de 1 mois. Pour la grande majorité des enfants, le diagnostic s'est effectué avant leur première année de vie. Pour 17 % des enfants, le diagnostic avait été posé après 5 ans, pour 7 % après 10 ans et pour 2 % après 15 ans.

Parmi les patients ayant atteint l'âge adulte en 1999, 47 % avaient été diagnostiqués avant l'âge de 1 mois, 30 % après 5 ans, et 19,5 % après 10 ans.

En 1999, un quart des 223 patients étudiés était décédé, l'âge moyen au décès étant de 16,1 ans chez les garçons et 13,7 ans chez les filles. La médiane de survie dans ce centre était de 17 ans.

En l'an 2000, les expériences réalisées en France et au niveau international, ont poussé l'AFDPHE à réunir un groupe d'expert afin de systématiser le dépistage néonatal de la mucoviscidose en France.

Un rapport a été rédigé afin d'être transmis à la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés). Dans ce rapport, seuls étaient décrits les bénéfices du dépistage néonatal et non l'évaluation bénéfice / risque d'un tel projet. Cependant, il proposait également un moyen de mettre en place le protocole de dépistage et s'interrogeait sur sa faisabilité. En effet, on retrouvait des questions relatives au choix de la méthode à utiliser, des mutations à rechercher en France...

Le groupe d'experts, à la vue de ce rapport, a recommandé l'inclusion du dépistage de la mucoviscidose dans le programme de dépistage néonatal systématique français.

Selon les experts, il était important de créer des centres, les CRCM, pour gérer la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose. Cette argumentation faisait suite à la publication de MAHADEVA et son équipe (MAHADEVA et al., 1998) qui comparait les courbes de survie des patients pris en charge ou non par ces centres.

Parallèlement, l'association « Vaincre la mucoviscidose » affirmait dans son rapport de 1999 vouloir s'engager auprès de l'AFDPHE pour que le dépistage néonatal devienne systématique et soit mis en place. Dans ce rapport, on trouve également l'idée de créer des centres de soins spécialisés et d'élaborer un protocole national de prise en charge de la mucoviscidose.

Finalement, la CNAMTS, en lien avec la Direction Générale de la Santé, a donné son accord pour le développement du dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose. Une convention a également été établie avec l'AFDPHE. Malgré cela, le diagnostic est parfois posé à une autre période de la vie du malade.

1.4.3.1 Le diagnostic préimplantatoire

Dans le cadre d'une fécondation *in vitro*, le diagnostic préimplantatoire permet de sélectionner des embryons non atteints de mucoviscidose avant transfert *in utero*. Cette technique lourde permet d'éviter un diagnostic au cours de la grossesse et le recours à une interruption médicale de grossesse. Il s'agit d'une procédure compliquée, réalisée dans peu de centres et dont le recours est très encadré.

1.4.3.2 Le diagnostic prénatal

Il peut être proposé aux parents lorsqu'un diagnostic de mucoviscidose est suspecté au cours de la grossesse. Ce diagnostic peut être évoqué lors des examens échographiques (intestin hyperéchogène ou aspect de péritonite méconial) ou fait suite à une consultation de génétique lorsqu'un cas de mucoviscidose est connu dans la famille. Le diagnostic prénatal est possible par prélèvement des villosités choriales à partir de 12 semaines d'aménorrhée, ou par amniocentèse à partir de 15 semaines d'aménorrhée. L'identification d'un fœtus porteur de la mucoviscidose peut justifier le recours à une interruption médicale de grossesse. Dans certains cas de formes modérées de la maladie, le diagnostic prénatal est rendu difficile, notamment lorsque le phénotype associé au génotype identifié est mal connu.

1.4.3.3 Le diagnostic postnatal

Le diagnostic postnatal peut être évoqué devant l'apparition de nombreux signes cliniques, notamment des manifestations digestives et respiratoires.

Les manifestations respiratoires sont présentes chez 75 % des nourrissons dès la première année de vie. La symptomatologie est cependant aspécifique : toux prolongée, bronchites ou bronchiolites à répétition. Ces symptômes sont représentatifs de nombreuses pathologies respiratoires telles que l'asthme, la BPCO (Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive), ou autres.

Radiologiquement, les anomalies sont également aspécifiques et peuvent survenir plus ou moins précocement. Il peut s'agir de dilatation des bronches prédominant dans les lobes supérieurs ou de distension thoracique.

Enfin, la colonisation à *Haemophilus influenzae* ou *Staphylococcus aureus* est précoce et doit être recherchée par des examens cyto bactériologiques des sécrétions respiratoires répétés.

Les troubles respiratoires sont généralement accompagnés par des manifestations digestives, dont l'atteinte pancréatique et l'atteinte hépatique.

L'atteinte pancréatique est présente chez 85 à 90 % des patients après l'âge de 7 ans et s'exprime cliniquement si le pancréas est détruit à plus de 90 %. Elle se manifeste par un appétit conservé, une hypotrophie et des selles abondantes.

L'atteinte hépatique se révèle par la découverte d'une hépatomégalie et des lithiases vésiculaires. Les lésions sont, au départ, localisées sous forme de foyers de cirrhose biliaire puis progressent pour aboutir à une cirrhose biliaire multilobulaire.

1.4.4 Bilan du dépistage

Le dépistage de masse de la mucoviscidose est le plus discuté de tous les dépistages systématiques. L'intérêt du dépistage systématique de la mucoviscidose reste un problème complexe. Plusieurs raisons sont avancées pour en déconseiller le maintien :

- Le test utilisé a une spécificité insuffisante, générant ainsi des faux positifs.
- L'angoisse provoquée chez les parents à l'annonce d'un risque possible. La nécessité d'effectuer des examens de confirmation parfois inutilement, provoque un stress important même si un résultat négatif ultérieur suffit en général à les tranquilliser. Les patients non atteints mais porteurs hétérozygotes mèneront une vie normale mais auront toujours à l'esprit qu'ils sont porteurs de la mutation et risquent de la transmettre.
- Le retentissement sur le phénotype des diverses mutations est variable et imprévisible. Il existe des mutations, par exemple R117H, associées à un bon pronostic et ne nécessitant qu'une prise en charge partielle. Rappelons également que 90 % des personnes ayant recours au test de la sueur obtiennent un résultat négatif.
- Le suivi de tout nouveau-né par un médecin expérimenté ou par un pédiatre permettrait de reconnaître plus rapidement la maladie sur l'hypotrophie générale, les infections respiratoires à répétition, les diarrhées, le prolapsus rectal...
- Enfin, il n'existe pas de traitement curatif de la maladie.

Cependant, on peut tout de même retenir les arguments en faveur du dépistage de la mucoviscidose :

- L'enfant dépisté sera rapidement accueilli dans un centre spécialisé pour permettre le suivi de la maladie et prévenir les complications par un traitement rapide comme la kinésithérapie respiratoire et des mesures d'hygiène de vie.
- Si le dépistage met en avant un état d'hétérozygotie chez les deux parents, en cas de grossesse ultérieure, le recours au diagnostic anténatal peut être accordé.
- La mise en œuvre d'une enquête familiale permet la recherche des porteurs hétérozygotes qui pourront ainsi être informés.

Le dépistage permet une amélioration du devenir des patients (augmentation de la durée de vie) mais il faut garder à l'esprit qu'il existera toujours une discussion entre ce qui revient à l'introduction du dépistage et ce qui est dû aux nouveaux traitements et leur meilleure application (par exemple du fait de la mise en place des CRCM).

Aujourd'hui, un dépistage basé uniquement sur les dosages biologiques, comme l'association de la TIR et de la PAP serait une alternative au dépistage actuel sans qu'il soit nécessaire de recourir à la biologie moléculaire pour tout nouveau-né suspect.

L'existence de ces éléments opposés fait que la mucoviscidose n'est pas comprise dans la liste des maladies dépistées à la naissance dans tous les pays.

Cependant, dans une étude de 2003, le « *Centers for Disease Control and Prevention* », après avoir dressé le bilan bénéfique / risque conclut que ce dépistage est justifié.

On constate aussi que la balance penche plutôt vers le dépistage systématique qui est en cours en France, aux Etats-Unis, en Grande Bretagne, en Australie, en Autriche et en Nouvelle-Zélande, et qui devrait être prochainement mis en place dans d'autres pays comme l'Allemagne, les Pays Bas, et l'Espagne.

Les premières conclusions confirment que l'organigramme du dépistage néonatal de la mucoviscidose est applicable en routine et que le suivi des malades peut être assuré par les CRCM.

Des interrogations persistent toutefois et font l'objet de discussions au niveau national au sein de l'AFDPHE et de la Fédération des CRCM. Elles concernent : les modalités de réalisation du test de la sueur et les valeurs dites « normales » chez le nouveau-né, la prise en charge des patients avec deux mutations identifiées mais présentant un test de la sueur normal, ou encore les nouveau-nés ayant une (ou aucune) mutation et un test de la sueur « intermédiaire ». Sans oublier le problème des faux positifs du dépistage et des répercussions psychologiques que la convocation dans un CRCM génère.

Enfin, il est capital de recueillir les données concernant les faux négatifs du dépistage et d'insister auprès des pédiatres et des médecins généralistes sur la nécessité de réaliser un nouveau test de la sueur lors de symptômes évocateurs de la maladie, même chez des enfants ayant bénéficié du dépistage néonatal. A ce titre, le pharmacien pourrait appuyer la demande des parents auprès des médecins afin qu'ils puissent obtenir la réalisation de ce test. Par ailleurs, le pharmacien doit s'intéresser à un autre problème récurrent dans la mucoviscidose et qui nécessite des traitements médicaux et non médicaux, l'inflammation. Le pharmacien doit connaître ces traitements car pour certains, notamment les aérosols, il doit être en mesure de les expliquer au patient ou à sa famille. Pour ce qui est du traitement non médical, le pharmacien peut apporter des conseils d'hygiène de vie et de diététique pouvant stabiliser la composante inflammatoire présente dans la mucoviscidose.

Dans cette thèse, nous avons décidé d'aborder l'inflammation qui est un des problèmes majeurs de la mucoviscidose, et de ne pas développer les autres atteintes auxquelles doivent faire face les patients. Nous traiterons principalement des processus inflammatoires pulmonaires car ils sont la conséquence du pronostic vital à long terme.

PARTIE 2 :

Le processus inflammatoire dans la mucoviscidose

Les mécanismes inflammatoires sont très complexes et de nombreuses recherches portent sur les interactions entre les différents partenaires cellulaires qui pourraient en être responsables.

Dans un premier temps, l'inflammation est définie comme un mécanisme de défense immunitaire vis-à-vis d'un germe s'étant introduit dans l'organisme. Ce mécanisme permet aux cellules phagocytaires de se mobiliser au niveau du site infectieux et de produire des enzymes qui permettent la destruction puis la digestion de ces germes. Ces cellules phagocytaires sont appelés polynucléaires neutrophiles (PNN).

Dans le cas d'une infection respiratoire chez un patient atteint de mucoviscidose, les polynucléaires neutrophiles sont inefficaces, mais libèrent une grande quantité d'enzymes lysosomales qui dégradent le système respiratoire. L'inefficacité de ce mécanisme pourrait être due soit à une réaction inflammatoire insuffisante devant une forte infection bactérienne, soit à une inflammation anormale en l'absence de toute infection, ou même les deux. L'anomalie génétique, et donc le dysfonctionnement de CFTR, pourraient être directement impliqués dans cette mauvaise régulation des mécanismes inflammatoires.

L'inflammation qui, normalement, doit être un mécanisme bénéfique de lutte envers les infections peut, dans certains cas, devenir délétère.

Les travaux de recherche dans ce domaine visent à comprendre les interactions entre les nombreux intervenants cellulaires et chimiques au cours de l'inflammation, et à mettre au point des molécules anti-inflammatoires. De nombreux acteurs chimiques de l'organisme ont été identifiés comme pro- ou anti-inflammatoires. Une stratégie de recherche consiste à inhiber l'action des premiers et favoriser celle des seconds (VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE, 2009).

Néanmoins avant de connaître ces acteurs et leurs actions dans l'inflammation, il est intéressant de présenter leur terrain de jeu qui se trouve être l'épithélium respiratoire. Ainsi, quand tout fonctionne bien, en l'absence de pathologie ou d'infection, les cellules de l'épithélium, notamment les cellules ciliées et les cellules sécrétrices, produisent et font circuler le mucus afin d'éliminer les bactéries et autres corps étrangers indésirables. Cependant, il arrive que lorsqu'une pathologie apparaît, toute cette architecture soit dérégulée et que les acteurs ne jouent plus leur rôle correctement. Nous allons tenter de comprendre quel est le rôle de l'épithélium respiratoire, ainsi que des différents éléments qui le constituent. Cela nous permettra de comprendre l'implication de chaque élément dans la pathologie.

2.1 Rôle de l'épithélium respiratoire dans l'inflammation pulmonaire

L'épithélium respiratoire représente les couches de cellules qui tapissent l'intérieur des poumons. Dans cette thèse, nous n'allons pas pouvoir présenter tous les types cellulaires qui entrent dans la constitution de l'épithélium, nous allons donc nous concentrer sur les cellules les plus en lien avec le phénomène inflammatoire. En effet, l'inflammation est vraiment le problème majeur de la pathologie, c'est pourquoi il est nécessaire de voir son impact au niveau pulmonaire.

Les poumons ont une situation unique et particulière au sein du corps humain. En effet, ils ont une relation directe et continue avec l'environnement extérieur. Cette situation leur permet d'avoir le statut d'organe vital car, grâce aux échanges qu'ils effectuent lors de l'inspiration et de l'expiration, ils permettent d'oxygéner tous les tissus et tous les organes.

Cet épithélium respiratoire est la première barrière de défense contre les pathogènes et les particules pouvant être inhalés. Nous allons voir par la suite, comment il organise une réponse immunitaire inflammatoire en recrutant les cellules de l'immunité que sont les neutrophiles (PNN) et les macrophages. Mais avant tout, commençons par présenter cet épithélium et décrire ses fonctions.

L'épithélium respiratoire humain normal est pseudo-stratifié et constitue la muqueuse respiratoire (figure 12). Cela signifie que, même si les noyaux cellulaires se trouvent à différents niveaux, les cellules sont toutes implantées sur la membrane basale. Cet épithélium recouvre les voies aériennes de conduction qui tapissent la portion distale des fosses nasales jusqu'aux bronchioles. Il est constitué par une couche de 4 types cellulaires différents, de vaisseaux sanguins, de muscles lisses et de glandes sous-muqueuses (glandes séreuses et muqueuses).

L'épithélium de surface comporte principalement des cellules ciliées, des cellules sécrétoires ou caliciformes, des cellules basales et des cellules neuroendocrines. Les cellules ciliées et les cellules caliciformes sont responsables du mécanisme de clairance mucociliaire (CMC) et de la défense de l'intégrité de la barrière épithéliale. En effet, les cellules caliciformes ont comme action la sécrétion de mucus. Les cellules basales sont responsables de la cohésion de la barrière épithéliale alors que les cellules neuroendocrines participent à la signalisation cellulaire.

Une des principales fonctions de cet épithélium est l'épuration mucociliaire qui joue un rôle essentiel car elle assure la bonne qualité de l'air qui arrive dans l'alvéole pulmonaire en éliminant les aéro-contaminants et les nombreux toxiques qui polluent l'air inhalé (air ambiant).

Etant donné la fréquence et la diversité des agents toxiques et infectieux qui entrent en contact avec l'épithélium respiratoire, celui-ci s'est doté d'un système de défense constitué des jonctions intercellulaires, du liquide de surface qui le recouvre, ainsi qu'une réponse immunitaire associée.

Le liquide de surface recouvre tout l'épithélium des voies aériennes sous forme d'un film visqueux (JAYARAMAN et al., 2001).

Ce liquide de surface, également appelé mucus, est produit par les cellules caliciformes et les glandes muqueuses. Il est ensuite transporté par les cellules ciliées. Ce sont ces trois éléments que nous allons découvrir à présent. Qui sont-ils ? Quelles sont leurs fonctions ? Quels rôles jouent-ils dans l'inflammation chronique de la mucoviscidose ?

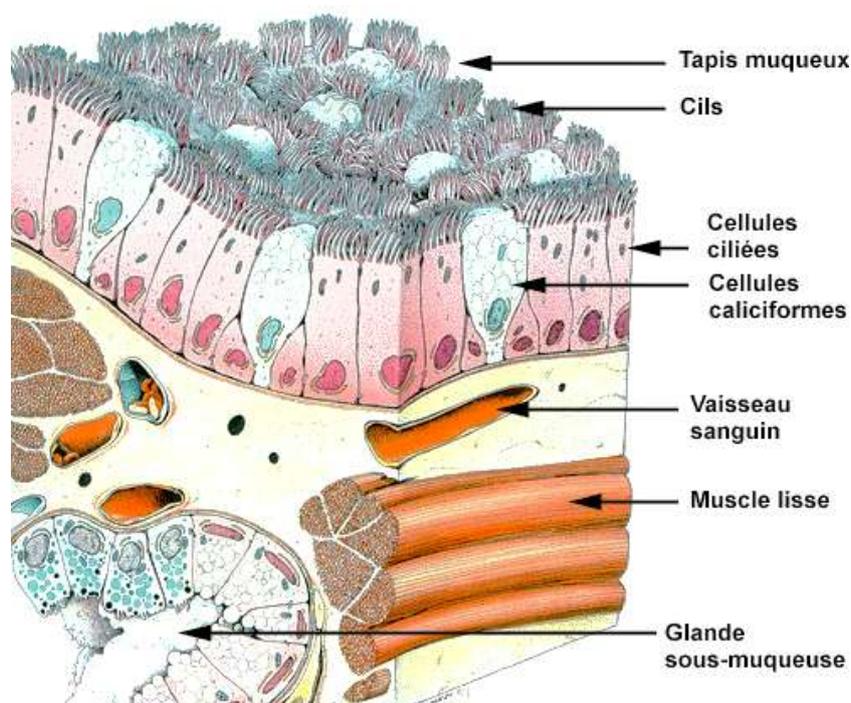


Figure 12 : Représentation schématique de l'épithélium respiratoire
(<http://www.respir.com/doc/abonne/pathologie/bronchite-chronique-bpco/BPCOAspectNormal.asp>)

L'épithélium respiratoire se compose d'un tapis mucociliaire constitué de cellules ciliées, qui présentent des cils vibratiles sur leur pôle apical, et de cellules caliciformes. Sous cet épithélium se trouve la membrane basale à laquelle sont attachées toutes les cellules, et le chorion qui contient les vaisseaux sanguins, les muscles lisses et les glandes sous-muqueuses.

2.1.1 Les cellules ciliées

Elles représentent en quantité, les cellules les plus nombreuses de l'épithélium respiratoire de surface. En effet, elles constituent environ 56 % de la population cellulaire de l'épithélium respiratoire bronchique. La couche de cils se trouve au niveau apical de la cellule. Ils permettent la progression du mucus ainsi que l'évacuation des particules qui y sont piégées.

De plus, les cellules ciliées bien différenciées expriment, sur leurs membranes apicales, la protéine CFTR impliquée dans la sécrétion d'ions chlorure dans le liquide de surface, et dont la mutation provoque la maladie (PUCHELLE et al., 1992).

Ces cellules portent le nom de cellules ciliées car elles portent des cils vibratiles au niveau de leur pôle apical. Ces cils sont constitués de 9 doublets de microtubules disposés de façon circulaire autour de 2 microtubules centraux (figure 13). Ces 2 microtubules entrent en interaction avec des bras de dynéine qui facilitent leur glissement et déclenchent le battement ciliaire.

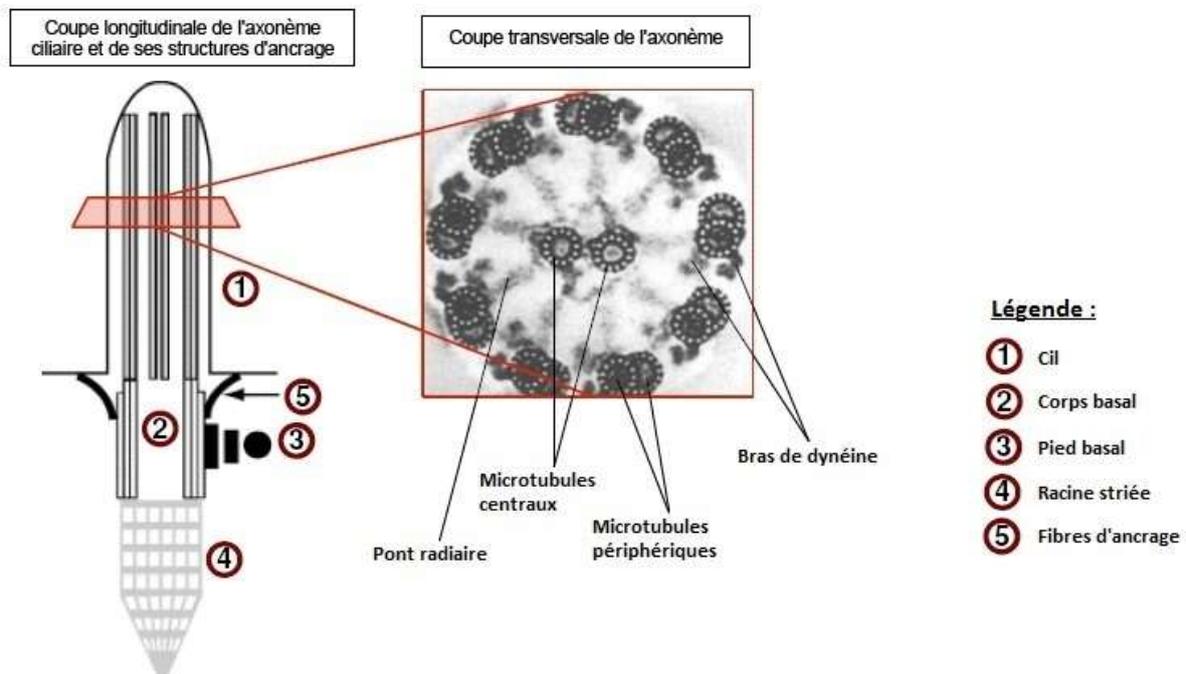


Figure 13 : Coupes transversale et longitudinale de l'axonème ciliaire (SANDERSON, 1997)

Les cils vibratiles sont formés par l'axonème qui est la partie motrice du cil. Sa motricité est due à la présence des microtubules qui sont associés entre eux par des bras de dynéine et qui effectuent des mouvements de glissement périodiques. Ils sont ancrés au pôle apical des cellules ciliées grâce à des fibres d'ancrage.

Une cellule ciliée possède entre 100 et 300 cils dont le diamètre est de 0,2 μm pour une longueur de 5 à 7 μm et qui battent de manière simultanée (RHODIN, 1966). C'est la synchronisation de tous les battements ciliaires qui contribue activement au déplacement du mucus respiratoire vers le pharynx.

A la surface du pôle apical, on constate également la présence de microvillosités entre les cils. Ces microvillosités ont une longueur qui varie de 0,2 à 0,3 μm et ont pour rôle d'augmenter la surface d'échange totale de l'épithélium.

Selon les travaux de VARSANO et son équipe, les cellules ciliées sont vraisemblablement capables de sécréter des macromolécules qui sont des glyco-conjugués sulfatés (VARSANO et al., 1987). Cependant, ce sont d'autres cellules de l'épithélium respiratoire qui produisent le mucus transporté par les cellules ciliées ; il s'agit des cellules caliciformes. Le mucus n'est pas le seul élément qui confère un lien à ces différentes cellules, c'est ce que nous allons voir par la suite.

2.1.2 Les cellules caliciformes

Les cellules caliciformes peuvent aussi être nommées cellules sécrétoires. Ces appellations sont dues à leur morphologie en forme de vase. On les retrouve entre les cellules ciliées. On dénombre une cellule caliciforme pour cinq cellules ciliées (BREEZE & WHEELDON, 1977). L'association des cellules ciliées et des cellules sécrétoires forme une population dite « cylindrique ». Elles possèdent des grains de sécrétion contenus dans le cytoplasme, généralement situés au pôle apical de la cellule. Ces grains de sécrétion contiennent des mucines qui seront excrétées dans le mucus (VERDUGO, 1990).

Ce n'est qu'une fois à l'extérieur de la cellule que les mucines contenues dans les grains de sécrétion s'hydratent, ce qui entraîne le gonflement du granule et son éclatement, permettant la libération du mucus dans la lumière bronchique (PUCHELLE et al., 1991).

Les cellules caliciformes, qui deviennent les cellules de Clara dans les bronchioles, ont des capacités de prolifération et de trans-différenciation. En cas d'agression environnementale, les cellules sécrétoires peuvent se diviser et donner naissance à des cellules ciliées.

Les diverses cellules constituant l'épithélium de surface sont ancrées à la lame basale par les hémidesmosomes et fixées les unes aux autres par plusieurs types de jonctions : les jonctions serrées, les jonctions adhérentes et les jonctions communicantes. On peut voir ces différentes jonctions sur la figure 14.

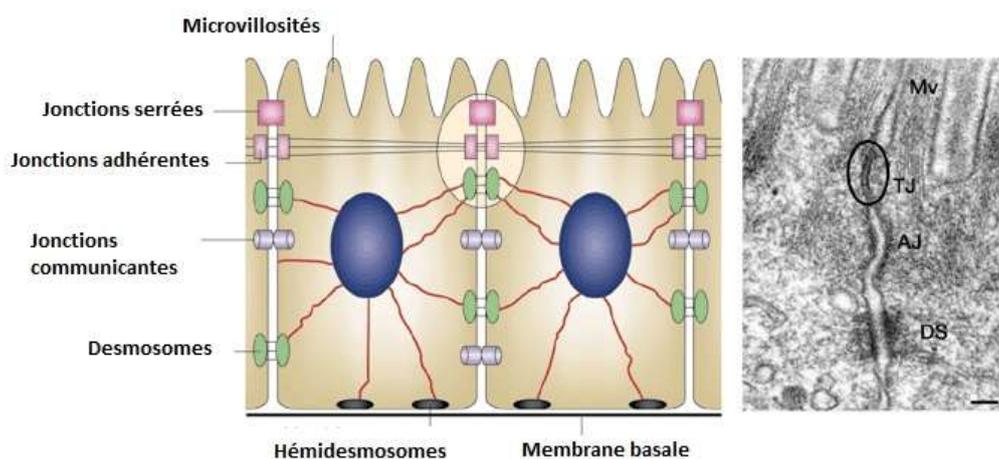


Figure 14 : Représentation schématique des différentes jonctions (TSUKITA et al., 2001)

Les différentes jonctions de l'épithélium permettent à la cellule de garder sa morphologie et sa résistance (jonctions adhérentes, desmosomes), d'être ancrée à la membrane basale (héli-desmosomes), de permettre le passage d'ions et des petites molécules entre les cellules adjacentes (jonctions communicantes), et de fermer l'espace intercellulaire (jonctions serrées).

Les jonctions serrées, aussi appelées « tight junctions », sont situées au niveau de la partie apicale du pôle basolatéral des cellules épithéliales de surface. Leur rôle est de cimenter l'épithélium en empêchant de façon sélective le passage de molécules. Elles constituent ainsi la première ligne de défense contre les agressions de l'environnement extérieur (FARQUHAR & PALADE, 1963) (MADARA, 1987).

Les jonctions adhérentes ou jonctions d'ancrage, relient les éléments du cytosquelette d'une cellule (actine ou filaments intermédiaires). Cette liaison s'établit soit entre deux cytosquelettes appartenant à deux cellules différentes, soit entre la cellule et la matrice extra cellulaire (MEC).

Les jonctions communicantes sont très répandues dans l'organisme. Parmi ces jonctions, on trouve des protéines transmembranaires qui vont former des pores ou canaux (connexions) qui permettent un couplage électrique et chimique avec les cellules voisines. Ces jonctions ne laissent passer que des molécules de petites tailles comme des messagers secondaires. Ces jonctions se trouvent entre les cellules d'un même tissu, c'est pourquoi le comportement de tout le tissu s'effectue de manière coordonnée.

Les cellules de l'épithélium respiratoire gardent leur intégrité grâce aux jonctions intercellulaires que nous venons de décrire. En effet, les jonctions intercellulaires qui lient les cellules épithéliales à la fois entre elles et à la lame basale, confèrent aux épithéliums une grande résistance aux stress mécaniques.

De plus, lorsque la cellule est intacte, son fonctionnement peut se faire normalement. Si tout se passe bien, les cellules caliciformes vont pouvoir produire du mucus, qui sera ensuite acheminé par les cellules ciliées vers les voies aériennes supérieures. Le mucus est également produit par certaines glandes muqueuses présentes au sein de la partie sous-muqueuse de l'épithélium.

2.1.3 Les glandes sous-muqueuses

Les glandes de la sous-muqueuse sont situées entre la paroi bronchique, l'épithélium de surface et le cartilage. Elles sont constituées par deux types cellulaires : les cellules muqueuses et les cellules séreuses.

Les cellules séreuses permettent d'humidifier l'air qui passe dans les bronches. Elles contiennent également des granules sécrétoires et des mucines neutres. Elles produisent une grande quantité du liquide de sécrétion des glandes, et sont les cellules les plus nombreuses des glandes de la sous-muqueuse. Elles sécrètent également des molécules antibactériennes comme le lysozyme, la lactoferrine, la calprotectine ainsi que des défensines qui constituent une première ligne de défense immunitaire contre les toxines et les agents infectieux présents dans l'environnement, ou encore des anti-protéases qui inactivent les enzymes bactériennes. Ces anti-protéases peuvent aussi détruire les protéases produites par les PNN avant qu'elles ne puissent détériorer les tissus comme dans les pathologies pulmonaires. Ces cellules expriment fortement la protéine CFTR, notamment dans la membrane des granules sécrétoires. Ceci laisse penser que cette protéine joue un rôle dans le transport et l'exocytose des grains de sécrétion en dehors de la cellule séreuse (PUCHELLE et al., 1998) (CROSS & LYNNE MERCER, 1995).

Les cellules muqueuses contiennent de nombreux granules sécrétoires riches en mucines au niveau apical. Leur taille est plus importante que celle des cellules séreuses. Elles produisent des mucines, notamment MUC5B et MUC5AC qui permettent la synthèse de mucus (VOYNOW et al., 2006).

Elles transportent également des immunoglobulines, les Ig A sécrétoires (protéines antibactériennes qui permettent de lutter contre les agressions provoquées par les bactéries, entre autres) grâce à la présence d'un transporteur spécifique pIgR.

2.1.4 Le mucus

L'épithélium respiratoire de surface est recouvert d'un film de mucus dont l'épaisseur varie. Les mouvements des cils présents à la surface des cellules entraînent la mobilisation des particules qui se retrouvent piégées dans le mucus. Grâce à ce mouvement, les particules remontent des petites bronchioles, qui sont à la fin de l'arbre bronchique, vers le pharynx où elles seront ensuite dégluties.

Comme nous l'avons évoqué dans la partie 1, le mucus se compose de deux phases distinctes différenciées principalement par leur viscosité : la phase « sol » et la phase « gel » (SLEIGH et al., 1988).

2.1.4.1 La phase « sol »

La phase « sol » est une phase aqueuse que l'on nomme également phase périciliaire. Ce fluide aqueux a une épaisseur légèrement inférieure à la longueur des cils étirés en présence de mucus, soit environ 7 μm .

Le volume de cette phase est défini par les mouvements ioniques transépithéliaux qui sont l'absorption de Na^+ et la sécrétion de Cl^- . Ces mouvements donnent à cette phase périciliaire sa composition ionique et son efficacité dans le transport mucociliaire (TARRAN, 2004).

Si la quantité de mucus est insuffisante, les cils sont englués dedans, ce qui empêche un battement ciliaire normal et efficace (figures 15 et 16). A l'inverse, le couplage entre la couche de mucus et les cils ne se fait plus si l'épaisseur du mucus devient trop importante (SLEIGH, 1981).

Le liquide périciliaire contient des protéines solubles qui participent activement à la protection des voies respiratoires. En effet, ces protéines possèdent des activités anti-oxydantes, anti-protéasiques et antibactériennes (BALS & HIEMSTRA, 2004).

Parmi ces molécules on retrouve le lysozyme qui détruit le peptidoglycane de la paroi bactérienne, d'autres protéines comme l'anti-leucoprotéase, la transferrine ou l' α 1-antitrypsine, ou encore des antioxydants, tels que le glutathion, la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase (CANTIN et al., 1990) (CANTIN et al., 1987).

Le liquide périciliaire est recouvert par une phase plus visqueuse et plus élastique qui est la phase « gel ».

2.1.4.2 La phase « gel »

La phase « gel » est communément appelé mucus.

La phase gel, organisée en plaques, intervient directement dans la reconnaissance bactérienne et permet l'élimination des particules inhalées.

L'épaisseur de cette couche peut varier de 0,5 à 2 μm dans les conditions physiologiques normales. Elle augmente notamment en cas d'inflammation, en raison de l'augmentation de la sécrétion par les cellules caliciformes et de la stagnation liée à la diminution de la fréquence de battement des cils causée par les facteurs inflammatoires (VEALE et al., 1993) (GAILLARD et al., 1994).

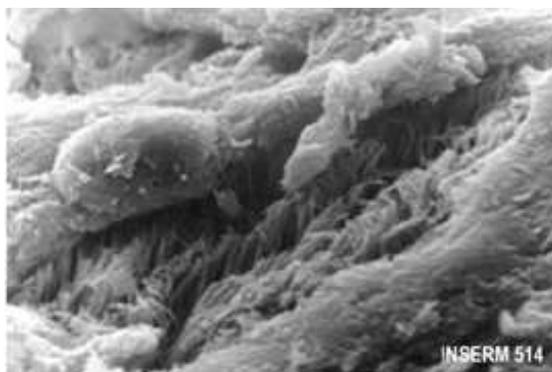


Figure 15 : Epithélium d'un patient mucoviscidose : Les cils sont englués dans le mucus (<http://www.mucoviscidose-innovation.org/content/kin%C3%A9sith%C3%A9rapie-respiratoire>)

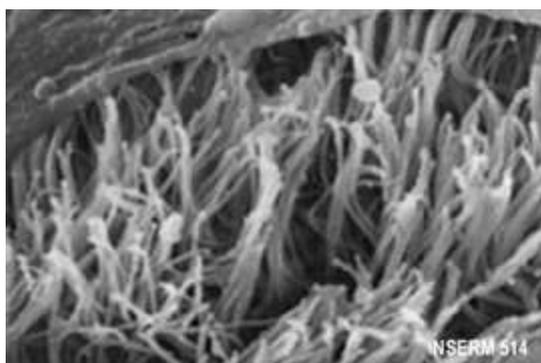


Figure 16 : Epithélium d'un patient sain : Les cils évacuent le mucus (<http://www.mucoviscidose-innovation.org/content/kin%C3%A9sith%C3%A9rapie-respiratoire>)

Chez les patients mucoviscidosiques, les cils qui sont englués dans le mucus épais et visqueux, éprouvent des difficultés à le transporter hors des poumons. Chez le sujet sain, le tapis mucociliaire fonctionne normalement et il n'y a pas de risque d'obstruction des voies respiratoires par le mucus.

La viscoélasticité du mucus est importante car elle conditionne sa propulsion par les cils vibratiles et donc son élimination. La viscoélasticité optimum se trouve entre 5 et 20 Pa.s. De plus la mouillabilité et l'adhésivité sont deux propriétés qui facilitent le transport mucociliaire (KING et al., 1989).

Grâce à la formation de mucines, le mucus possède des propriétés physiques ainsi qu'une capacité de défense, surtout à l'encontre des bactéries.

Ces mucines sont des glycoprotéines filamenteuses de haut poids moléculaire qui sont synthétisées en partie par les cellules caliciformes de l'épithélium bronchique (figure 17). Elles sont porteuses de milliers de chaînes O - glycaniques et sont capables de former un réseau macromoléculaire par l'établissement de ponts disulfures. Elles sont responsables en grande partie des propriétés rhéologiques (élasticité, viscosité, adhérence) du mucus (LAMBLIN et al., 1991).

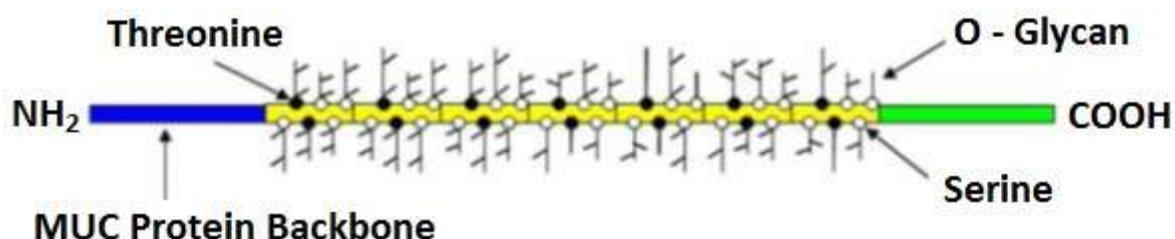


Figure 17 : Schéma d'une glycoprotéine MUC
(<http://physrev.physiology.org/cgi/content-nw/full/86/1/245/F2>)

Une glycoprotéine MUC comprend un domaine NH₂-terminal (bleu), un domaine central constitué de nombreux tandems répétitifs (jaune) et un domaine COOH-terminal (vert). La protéine est O-glycosylée au niveau de ses résidus thréonine (point noir) ou sérine (point blanc).

Le réseau macromoléculaire ainsi formé par les mucines ne joue pas uniquement un rôle passif dans le piégeage des bactéries mais participe activement à leur neutralisation. En effet, grâce à une très grande diversité des oligosaccharides des chaînes glycaniques des mucines, le mucus respiratoire possède de nombreux sites d'adhérence pour les différents germes inhalés. Ses fonctions neutralisatrices dépendent du degré de l'atteinte pulmonaire.

Les mucines sont divisées en deux classes distinctes : les mucines sécrétées et les mucines membranaires qui sont ancrées à la membrane cytoplasmique et se projettent loin à l'extérieur de la cellule. Les mucines sécrétées par les cellules caliciformes de l'épithélium bronchique et les cellules muqueuses des glandes sous-muqueuses sont le constituant macromoléculaire majoritaire du mucus (VOYNOW et al., 2006).

Il existe plusieurs gènes codant pour les mucines de l'appareil respiratoire, une douzaine s'exprime chez les patients sains. Les mucines membranaires sont codées par les gènes MUC1 et MUC4, alors que MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC7, MUC8 et MUC19 codent pour les mucines produites par toutes les cellules sécrétoires (VOYNOW et al., 2006).

Les mucines codées par les gènes MUC11, MUC13, MUC15 et MUC20 n'ont pas de localisation connue (VOYNOW et al., 2006).

MUC5B et MUC19 sont principalement sécrétées par les glandes sous-muqueuses. MUC5A, et MUC5B de manière secondaire, sont sécrétées par les cellules caliciformes (DAVIES et al., 2002). L'expression de MUC5AC est augmentée dans les glandes sous-muqueuses des patients mucoviscidosiques (DOHRMAN et al., 1998).

Les mucines peuvent être hyper sécrétées lorsque des pathogènes infectieux ou autres allergènes vont activer les médiateurs de la réponse inflammatoire. Se produit alors une cascade de sécrétion due à la libération de mucines par les granules sécrétoires des cellules caliciformes et des cellules muqueuses glandulaires. Les particules se retrouvent piégées dans cet important gel viscoélastique, ce qui participe à la défense de l'épithélium respiratoire.

La régulation des gènes des mucines activés par les médiateurs des réponses inflammatoires, avec l'hypersécrétion de mucus, caractérise différentes maladies respiratoires chroniques telles que la mucoviscidose, l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (RUBIN et al., 1990).

Chez l'individu sain, les glandes contenues dans les parois des voies respiratoires des poumons produisent du mucus clair et fluide dans un but bien précis : contribuer à piéger la poussière et les bactéries que nous inhalons tous les jours. Le mucus clair est transporté vers le haut par les cils vibratiles jusqu'à la trachée, où il est avalé sans même qu'on ne s'en rende compte.

Chez les personnes atteintes de mucoviscidose, le mucus est épais et visqueux, et il est plus difficile pour les cils de le transporter hors des poumons. En effet, la clairance mucociliaire est rendue défectueuse à cause d'une hypersécrétion et d'une hyperviscosité du mucus.

Le mucus épais s'accumule dans les voies respiratoires et les obstrue (figures 18 et 19). Ceci peut entraîner une rétention d'air, une obstruction des voies respiratoires et des infections à répétition qui vont dégrader les poumons. Ainsi, on comprend pourquoi les patients décèdent par asphyxie.

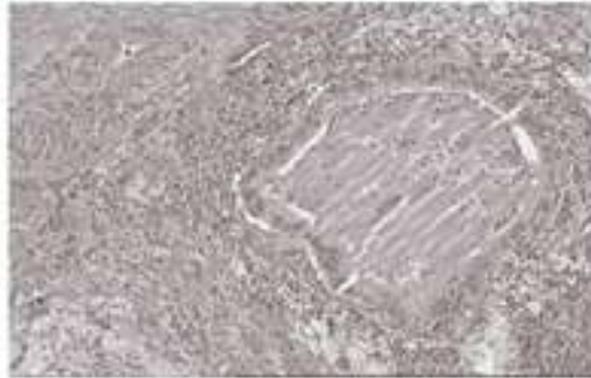


Figure 18 : Individu mucoviscidosique : Coupe de bronches obstruées par un épais mucus (<http://www.gnis-pedagogie.org/pages/docbio/chap4/3.htm>)

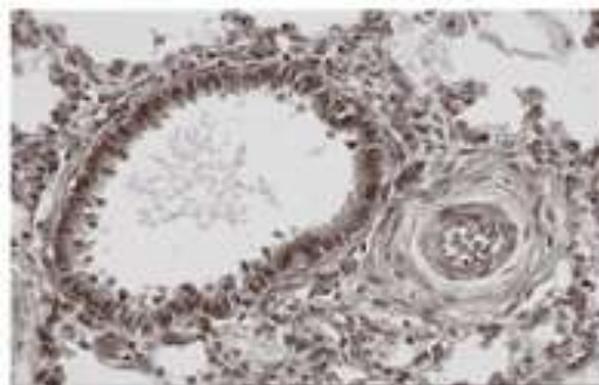


Figure 19 : Individu sain : Coupe de bronches saines (<http://www.gnis-pedagogie.org/pages/docbio/chap4/3.htm>)

Coupes de bronches vues au grossissement 200 d'un microscope optique grâce à la coloration HES (Hématine-Eosine-Safran). On voit que la lumière de la bronche d'un individu sain est blanche à l'inverse de celle du patient mucoviscidosique qui est grise. Cela traduit l'encombrement de la bronche par le mucus.

Cette altération de la CMC combinée à l'inflammation chronique retrouvée dans cette pathologie entraîne des lésions de l'épithélium respiratoire qui provoquent son remaniement. Ces lésions peuvent être une métaplasie malpighienne ou une hyperplasie sécrétoire par exemple.

2.1.5 Le remaniement de l'épithélium

Dans une étude histopathologique, BALTIMORE et son équipe ont montré qu'il y a un remaniement intense de l'épithélium chez les patients atteints de mucoviscidose (BALTIMORE et al., 1989). Ce phénomène se trouve être similaire à celui des pathologies inflammatoires chroniques comme la BPCO. Dans ces deux pathologies, on retrouve des lésions épithéliales qui sont secondaires à cette inflammation chronique (REGAMEY et al., 2010).

On ne peut pas imputer la présence de ces lésions à l'inflammation chronique mais on sait malgré tout qu'elles ont un rôle non négligeable dans la destruction de l'épithélium. Ces zones détruites subissent des remodelages épithéliaux tels que des métaplasies malpighiennes ou des hyperplasies sécrétoires (PIORUNEK et al., 2008) (HUBEAU et al., 2001).

2.1.5.1 Métaplasie malpighienne

La métaplasie malpighienne est le remplacement de l'épithélium bronchique de type respiratoire, fait de cellules caliciformes et de cellules ciliées, par un épithélium pavimenteux stratifié appelé malpighien. Ce type de modifications morphologiques permet à la muqueuse respiratoire de se protéger contre les facteurs d'irritation. L'évolution vers un épithélium malpighien, de manière transitoire, permet de lutter contre les agents nocifs, chez les fumeurs par exemple.

Dans les conditions physiologiques, l'épithélium malpighien est inexistant dans l'appareil respiratoire. Ce type de remaniement épithélial, lorsqu'il est retrouvé dans l'appareil respiratoire, semble faire partie des mécanismes de restauration rapide de l'étanchéité de la barrière épithéliale (JETTEN, 1991).

Dans la mucoviscidose, à un stade avancé de la maladie, l'épithélium respiratoire présente de nombreuses zones de métaplasie malpighienne (figures 20 et 21) (PIORUNEK et al., 2008). Ce type de remaniements squameux peut être aussi observé dans le cas d'une carence en vitamine A. Chez la souris, l'absence de vitamine A entraîne une hyperplasie cellulaire suivie de la formation d'une métaplasie malpighienne de l'épithélium bronchique (KAARTINEN et al., 1993). Un traitement par la vitamine A permet de renverser ce processus (JETTEN et al., 1990).

Les dérivés de la vitamine A sont fortement impliqués dans la maintenance du phénotype mucociliaire de l'épithélium respiratoire (JETTEN, 1991), de par leur action sur les récepteurs nucléaires RAR (Retinoic Acid Receptor) et RXR (Retinoic X Receptor) (CHAMBON, 1996).

L'inflammation persistante dans les maladies chroniques s'avère être un facteur déterminant dans la formation des métaplasies.

En l'absence d'infections répétées responsables du remaniement, on peut penser que ces lésions sont dues au défaut de fonctionnement du canal CFTR (OPPENHEIM et al., 2003).

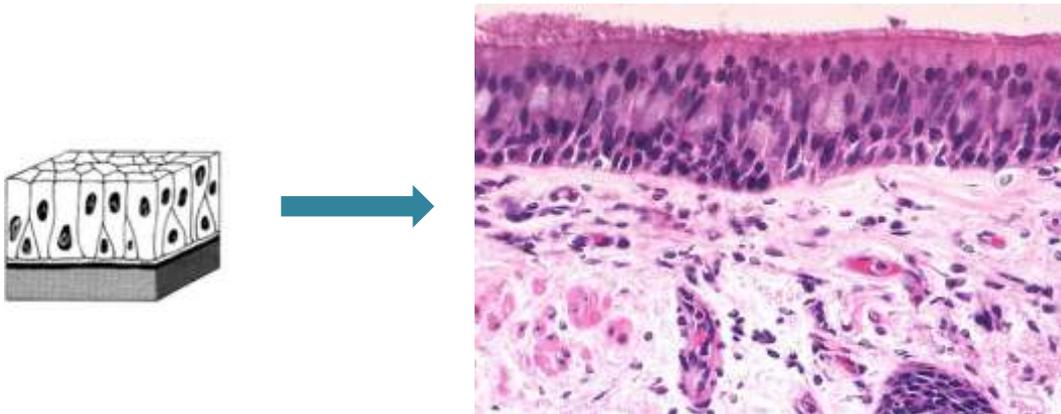


Figure 20 : Epithélium pseudo stratifié observé dans les voies respiratoires d'un sujet sain (http://www.flickr.com/photos/pulmonary_pathology/3705951932/in/set-72157621606907718/)

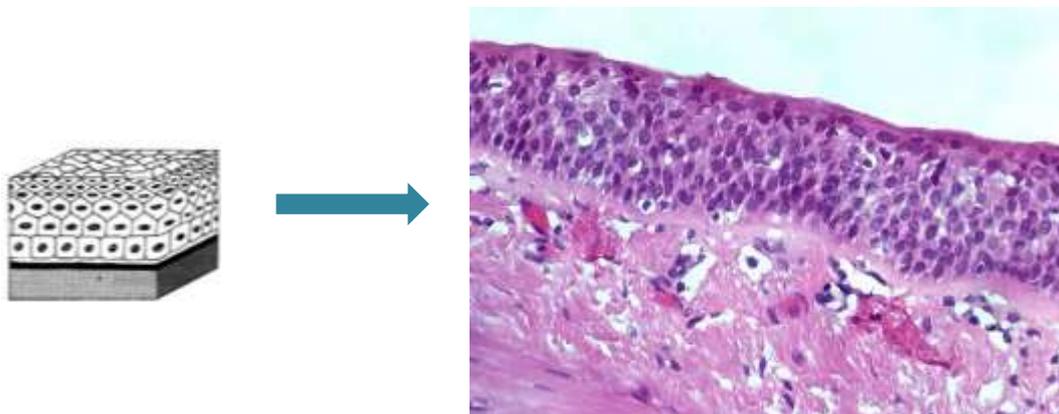


Figure 21 : Métaplasie malpighienne observée dans les voies respiratoires d'un fumeur (http://www.flickr.com/photos/pulmonary_pathology/3705951932/in/set-72157621606907718/)

La métaplasie se traduit par le développement d'un épithélium pavimenteux stratifié, ce qui signifie que les cellules de l'épithélium pseudo-stratifié ayant subi une irritation prolongée se sont transformées. Les cellules ne sont plus toutes attachées à la membrane basale.

2.1.5.2 Hyperplasie sécrétoire

Les zones épithéliales remaniées peuvent également se transformer en zones d'hyperplasie de cellules sécrétoires (figures 20 et 22). Ce phénomène entraîne une augmentation du nombre de cellules sécrétoires par rapport aux cellules ciliées (AIKAWA et al., 1992). Le nombre de cellules sécrétoires ayant augmenté, la synthèse de mucus se fait de manière accrue. Ceci provoque un défaut de la clairance mucociliaire (ROSE et al., 2001).

Dans les maladies respiratoires chroniques inflammatoires, une forte augmentation du nombre de cellules sécrétoires est observable, comme dans la BPCO par exemple.

Lors d'une inflammation, ou dans le cas de la présence de pathogènes infectieux comme des bactéries, les gènes MUC sont stimulés (ROSE & VOYNOW, 2006). Au niveau des petites voies aériennes, la sécrétion de mucines provoquerait une obstruction complète des bronchioles.

Cependant, chez le sujet sain, une modification de la fonction respiratoire ne se ferait sentir qu'à partir d'une obstruction de 75 % des bronchioles. Jusqu'à un stade avancé d'obstruction, on ne remarquerait aucun signe clinique distinctif (HOGG, 2004) (HOGG et al., 2004).

Dans des pathologies comme la mucoviscidose, la présence d'expectorations chroniques et d'une toux sont caractéristiques. De plus, dans les bronchioles et les voies aériennes supérieures, on retrouve cette hyperplasie.

Chez les patients mucoviscidosiques, les bouchons de mucus, la présence de cellules inflammatoires et les modifications de l'épaisseur de la paroi des bronches participent non seulement à l'obstruction des voies aériennes, mais aussi à la dégradation des voies respiratoires.

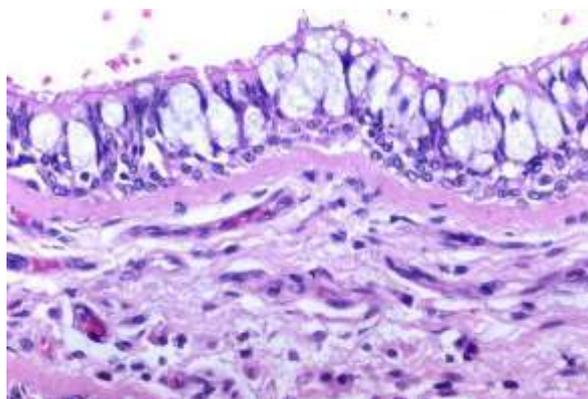


Figure 22 : Hyperplasie de cellules sécrétoires observées dans les voies respiratoires d'un patient asthmatique (http://www.flickr.com/photos/pulmonary_pathology/3705951876/in/set-72157621606907718)

L'hyperplasie est constituée par une augmentation du nombre de cellules caliciformes dans l'épithélium respiratoire.

Ces bouchons de mucus seraient également responsables de l'entretien du phénomène infectieux par sa présence perpétuelle dans les voies respiratoires. En effet, selon une étude de WORLITZSCH, on retrouverait la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* dans ces bouchons de mucus. Cette bactérie est la principale responsable d'infection chronique dans la mucoviscidose. De plus, cet environnement hypoxique lui serait favorable et faciliterait son développement et sa croissance, ainsi que sa résistance aux antibiotiques (HAYS & FAHY, 2006) (BURGEL et al., 2007) (WORLITZSCH et al., 2002). *Pseudomonas aeruginosa* et d'autres bactéries sont responsables d'infections récurrentes dans la mucoviscidose. Or, ces infections représentent une des causes majeures de l'inflammation chronique exogène et persistante dans la mucoviscidose. Nous allons également voir que les bactéries ne sont pas les seules responsables, et que des agents endogènes, tels que les PNN chargés de l'immunité innée, sont aussi impliqués dans l'origine de l'inflammation.

2.2 Origine de l'inflammation broncho-pulmonaire

L'inflammation broncho-pulmonaire trouve ses origines dans plusieurs processus qui peuvent être infectieux et / ou inflammatoires, ainsi que dans le phénomène de stress oxydatif. L'inflammation chronique des voies aériennes est une des caractéristiques physiopathologiques majeures de la pathologie.

Cependant, à aucun moment que ce soit, ni lors de la gestation ni à la naissance, une anomalie respiratoire n'a été décelée, alors que la protéine CFTR est identifiable dès la 7^{ème} semaine de grossesse. Néanmoins les altérations respiratoires s'installent dans les premiers mois de l'enfant. On peut se demander si elles sont dues à des infections, ou si l'inflammation n'est pas due à des molécules endogènes. Si c'est le cas, il est difficile de savoir si l'inflammation est suivie ou précédée de l'infection ?

Nous sommes, de toute façon, certains d'une chose, les infections pulmonaires sont présentes et répétées dans la mucoviscidose. On pense que la colonisation bactérienne précoce, et l'infection qu'elle entraîne, favoriseraient la migration massive des polynucléaires sanguins vers le poumon. Ce phénomène migratoire entraînerait la libération de médiateurs de l'inflammation. Au final, l'inflammation gagnant du terrain, elle serait fortement impliquée dans la régression de la fonction pulmonaire des patients et leur décès prématuré. C'est pourquoi, il semble utile de s'intéresser aux facteurs potentiels pouvant augmenter le phénomène inflammatoire. Nous allons tenter de comprendre ce qu'est ce phénomène et quels en sont les agents responsables.

2.2.1 Inflammation broncho-pulmonaire

L'atteinte pulmonaire se traduit par la constitution de bronchectasies diffuses, d'un trouble ventilatoire obstructif sévère puis d'un état d'insuffisance respiratoire chronique. Ce sont des situations qui sont communes à plusieurs maladies dont la mucoviscidose et la BPCO.

La bronchectasie correspond à une destruction et un élargissement anormal des bronches dus à une inflammation ou une infection chronique, en plus de la stase du mucus (figure 23). Les voies aériennes ainsi élargies présentent un excès de mucus qui ne peut être éliminé et s'y amasse. Les cils qui tapissent les voies respiratoires, peuvent également être endommagés, ce qui affecte leur capacité à débarrasser les poumons de la poussière et des germes. Les infections pulmonaires sont donc fréquentes.

Les bronchectasies sont la conséquence de la diminution du transport mucociliaire (ou CMC) et de l'inflammation chronique de la muqueuse respiratoire entretenue par la colonisation bactérienne (infection chronique), particulièrement à *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*.

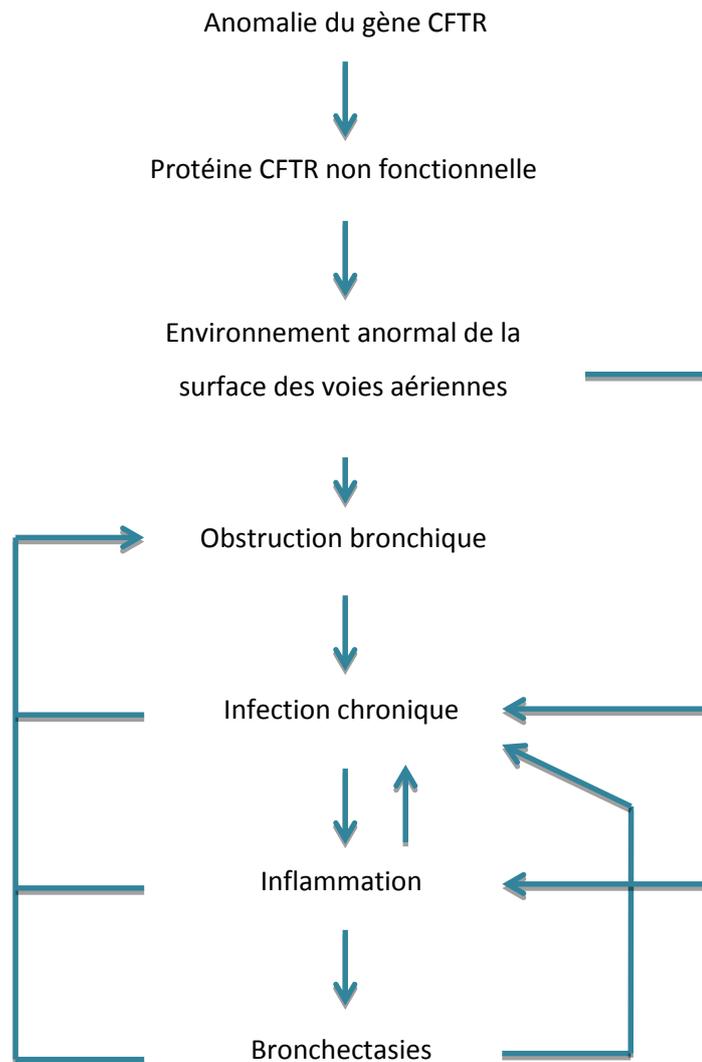


Figure 23 : Conditions de la constitution de la bronchectasie dans la mucoviscidose (KONSTAN & BERGER, 1997)

Le patient mucoviscidosique possède un terrain propice à la survenue de bronchectasie. En effet, l'anomalie de fonctionnement de la protéine CFTR, ainsi que les infections répétées présentes dans cette maladie, permettent l'apparition de ce type de lésions. Ces lésions entraînent une diminution de l'épuration mucociliaire et une stase du mucus qui, à son tour entraîne des infections bronchiques itératives, puis une colonisation bronchique.

La composition du liquide de surface des voies aériennes des sujets atteints de mucoviscidose crée les conditions favorables à l'infection et à la colonisation bactérienne. Normalement le liquide de surface constitue une arme de défense contre les infections grâce à un tapis mucociliaire et participe à la production de molécules antimicrobiennes (lactoferrine, lysosyme, ...) (GOLDMAN et al., 1997).

Il y a de nombreuses bactéries et autres germes qui peuvent se retrouver dans les bouchons de mucus, ou simplement au niveau des voies aériennes. Nous n'allons pas développer tous les cas, mais seulement quelques bactéries responsables d'infections chroniques et / ou pouvant fortement aggraver la pathologie et l'inflammation pulmonaire.

2.2.2 Bactéries responsables

L'inflammation dans la mucoviscidose est en grande partie due à des infections répétées (figure 24).

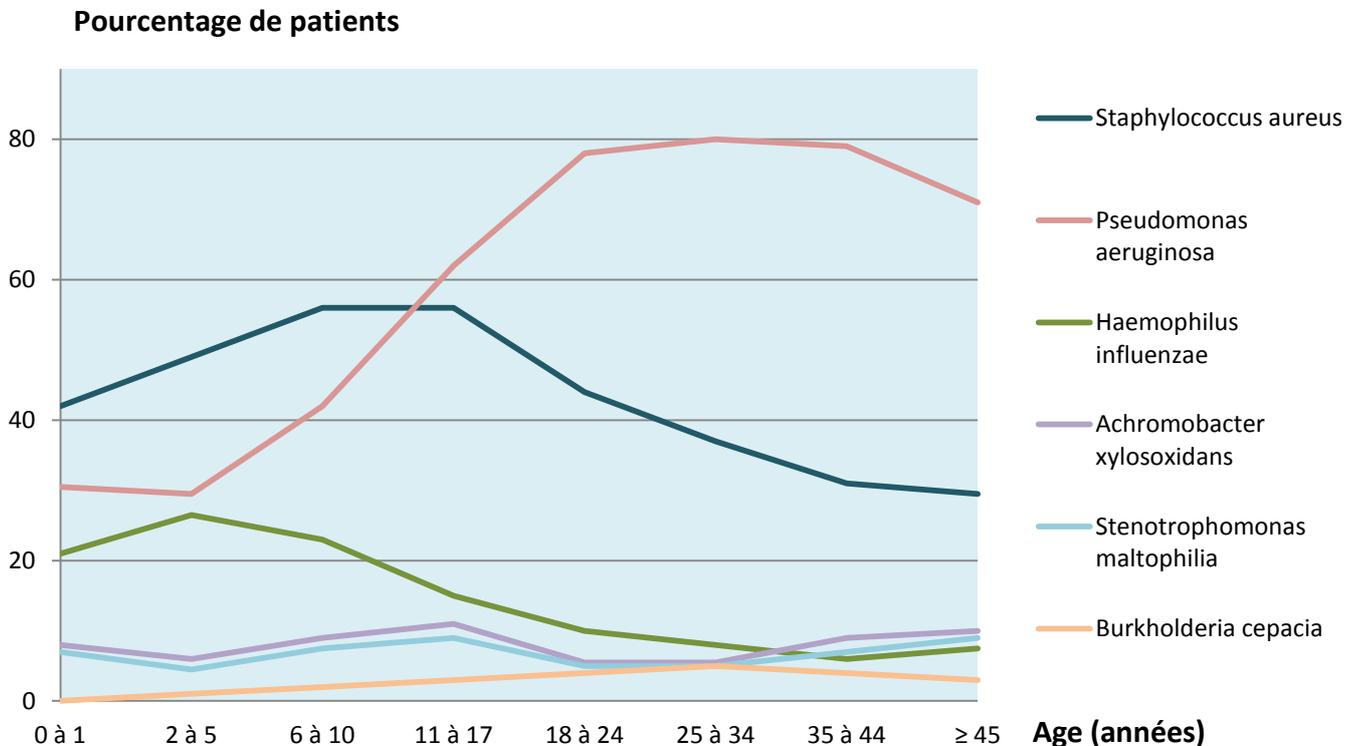


Figure 24 : Prévalence de différents pathogènes lors d'infections pulmonaires chez des patients de différents âges atteints de mucoviscidose (GIBSON et al., 2003)

Ce graphique montre le pourcentage global des patients de tous âges présentant au moins une culture bactérienne des voies respiratoires positives en 2001 (expectoration, bronchoscopie de l'oropharynx ou des voies nasales) pour les différents organismes. Pour les individus atteints de mucoviscidose, les premières infections pulmonaires sont causées principalement par *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae*. La prévalence de ces pathogènes tend cependant à diminuer au cours du temps pour laisser place aux infections causées par *Pseudomonas aeruginosa* qui devient le pathogène prédominant à partir de la dixième année de vie du patient. *Burkholderia cepacia* est peu présent au début de la maladie mais tend à s'implanter lorsque le patient atteint l'âge de 6 ans. *Stenotrophomonas maltophilia* et *Achromobacter xylosoxidans* causent des infections à un faible taux durant toute la vie des patients.

Or nous allons voir que des bactéries qui sont inoffensives pour une personne saine peuvent être difficiles à éradiquer chez un mucoviscidosique. D'autres bactéries, comme par exemple le streptocoque (*Streptococcus pyogenes*) qui est responsable de nombreuses infections broncho-pulmonaires, ainsi que d'angines, sont normalement combattues par l'organisme des patients mucoviscidosiques. On peut alors penser que l'inflammation chronique rend les patients mucoviscidosiques plus sensibles à certaines bactéries.

Suite à des expériences sur des animaux CFTR - / -, il a été mis en évidence un taux d'infection plus fort dû à *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. L'altération du transport du chlore entraîne une diminution de l'acidité du compartiment intracellulaire et modifie l'activité enzymatique. En effet la protéine CFTR permet la régulation du pH intracellulaire.

Le fait que CFTR ne soit pas fonctionnelle et soit séquestrée dans le réticulum endoplasmique serait responsable d'un défaut d'acidification du réseau trans-Golgien ayant pour conséquences des anomalies des enzymes sensibles au pH comme les sialyltransférases (permet la glycosylation) et les sulfotransférases (maturation des mucines) (SCHARFMAN et al., 1999).

L'examen cytbactériologique de l'expectoration profonde permet de faire une analyse aussi bien qualitative que quantitative de la flore bactérienne qui colonise les bronches. Les germes les plus souvent isolés dans l'expectoration sont *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* (figure 24) (CHABANON et al., 1997). Les premières infections sont dues à *Haemophilus influenzae* puis *Staphylococcus aureus*. *Haemophilus influenzae* est responsable de colonisation transitoire. Il fait partie de la flore commensale des muqueuses des voies respiratoires supérieures de l'enfant et de l'adulte. La colonisation chez les patients mucoviscidosiques débute très tôt après la naissance et va se poursuivre tout au long de la vie. *Haemophilus influenzae* est retrouvé de manière précoce (20 % des enfants malades de moins de 1 an sont infectés) avec un pic de prévalence entre 2 et 5 ans. Chez les adultes malades, la prévalence de cette bactérie est de 10 %.

Haemophilus influenzae est avant tout responsable d'infections communautaires de la sphère ORL de l'enfant et de l'adulte, et de surinfections broncho-pulmonaires de l'adulte (plus rarement de l'enfant) lors de différentes anomalies (dilatation de bronches, mucoviscidose).

Néanmoins la colonisation bronchique des enfants atteints de mucoviscidose commence par une infection due à cette bactérie. En effet, selon NAVARRO et BELLON, avant l'âge de 5 ans 55 % des enfants seraient concernés, 15 % entre 5 et 10 ans, et 30 % après 10 ans (NAVARRO & BELLON, 2001).

Le second germe le plus fréquemment rencontré est *Staphylococcus aureus* qui possède une forte adhérence à l'épithélium respiratoire et aux mucines bronchiques, et sécrète plusieurs enzymes et exotoxines. C'est une bactérie communément retrouvée dans les voies respiratoires supérieures. Par contre, sa présence dans les voies aériennes inférieures est représentative de la mucoviscidose. Cependant cela ne traduit pas le degré d'évolution de la maladie. *Staphylococcus aureus* est reconnu comme responsable d'infections broncho-pulmonaires chez les patients les plus jeunes (DORING, 1997). Il est en général rencontré dès la petite enfance.

La colonisation par *Staphylococcus aureus* commence par les voies aériennes supérieures puis descend dans le tractus bronchique. La diminution du mécanisme du transport mucociliaire favorise la stagnation de la bactérie et facilite son adhésion à la fibronectine des cellules épithéliales de la muqueuse respiratoire. Chez les patients mucoviscidosiques, le nombre de récepteurs bactériens est augmenté, ce qui renforce l'adhésion de la bactérie.

Parallèlement, *Staphylococcus aureus* sécrète plusieurs facteurs de virulence dont l' α -hémolysine et la hyaluronidase participant à la dégradation des tissus. Ce phénomène favorise également l'implantation de *Pseudomonas aeruginosa* (STUTMAN et al., 2002) (GOVAN & NELSON, 1992).

L'infection à *Staphylococcus aureus* devient chronique malgré les antibiothérapies (les glycopeptides s'avèrent pourtant efficaces) (KAHL et al., 2003).

C'est à un stade plus avancé de la maladie qu'il y a un risque de contamination par *Pseudomonas aeruginosa*, ce qui marque un tournant péjoratif dans l'évolution et la prise en charge de la pathologie car le traitement s'alourdit (annexe 6). En effet, on constate que la primo-infection intervient surtout entre 8 et 10 ans, même si par moment la contamination se produit lors des premiers mois de la vie. L'origine de cette contamination est mal connue (SAIMAN & SIEGEL, 2004).

Pseudomonas aeruginosa, également appelé bacille pyocyanique, n'appartient pas à la flore bactérienne commensale des voies respiratoires. Il est présent dans l'environnement humide et la contamination se fait par voie aérienne. La colonisation débute, en général, par une implantation des souches au niveau de la cavité buccale et des voies aériennes supérieures, puis s'en suit une colonisation trachéo-bronchique intermittente. Il y a ensuite une colonisation chronique car le germe s'adapte à l'environnement des bronches. Le mucus étant devenu plus épais lors de la pathologie, la bactérie qui y pénètre se retrouve face à un ralentissement de sa croissance. En effet le milieu est à présent hypoxique et visqueux (LAMBLIN et al., 2000). Ce changement d'environnement provoque un stress nutritionnel qui oblige les bactéries à s'adapter et à devenir résistantes.

Pseudomonas aeruginosa évolue alors en une structure complexe lui permettant de passer d'une micro-colonie à une macro-colonie. Ce phénomène est possible grâce au *quorum-sensing*. Il s'agit d'un ensemble de mécanismes régulateurs qui contrôlent l'expression coordonnée de certains gènes bactériens au sein d'une même population bactérienne. En temps normal, les bactéries opportunistes comme *Pseudomonas aeruginosa* peuvent croître dans l'organisme hôte sans effets pathogènes.

Mais quand elles atteignent une certaine concentration (le *quorum*), elles deviennent virulentes et leur nombre suffit à dépasser leur hôte, leur permettant de former un biofilm, qui constitue le début de la maladie (PESCI & IGLEWSKI, 1997).

C'est la formation de ce biofilm, constitué d'alginate, qui entraîne la transformation des souches de *Pseudomonas aeruginosa* en souches mucoïdes. Ce processus protège les bactéries de toute réponse immunitaire et de tout traitement antibiotique. En devenant des souches mucoïdes, ces bactéries sont hautement pro-inflammatoires.

De plus, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* peuvent stimuler la sécrétion de G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) et du GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor) par les cellules épithéliales. Ces derniers sont des facteurs de croissance de la lignée blanche.

De toute évidence, les bactéries jouent un rôle très important dans le maintien du processus infectieux et l'entretien de l'inflammation des tissus respiratoires. Cependant, elles ne sont pas les seules actrices responsables de la persistance et de l'aggravation du phénomène. L'étude des mécanismes de l'inflammation bronchique associée à la mucoviscidose a mis en évidence le rôle du polynucléaire neutrophile dans l'entretien, et plus récemment, dans l'initiation de cet état d'inflammation (CANTIN, 1995).

En effet, dans cette pathologie les PNN sont présents en très forte quantité. Nous allons voir quels sont les agents responsables de leur recrutement et nous chercherons à savoir pourquoi ils sont inefficaces sur l'éradication des bactéries malgré leur très grand nombre.

2.2.3 Rôles des polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles (figure 25) sont parmi les principaux acteurs de la réponse immunitaire innée. Ils jouent un rôle important dans la phagocytose des pathogènes. Ils sont également capables de contrôler la croissance bactérienne en libérant des protéases, des hydrolases, des défensines, des espèces réactives de l'oxygène et des cytokines pro-inflammatoires, dont nous parlerons ultérieurement (CONESE et al., 2003) (WATT et al., 2005). La rupture de l'équilibre de la balance protéases / anti-protéases participe activement à la destruction anatomique du poumon et la constitution de bronchectasies (KHAN et al., 1995).

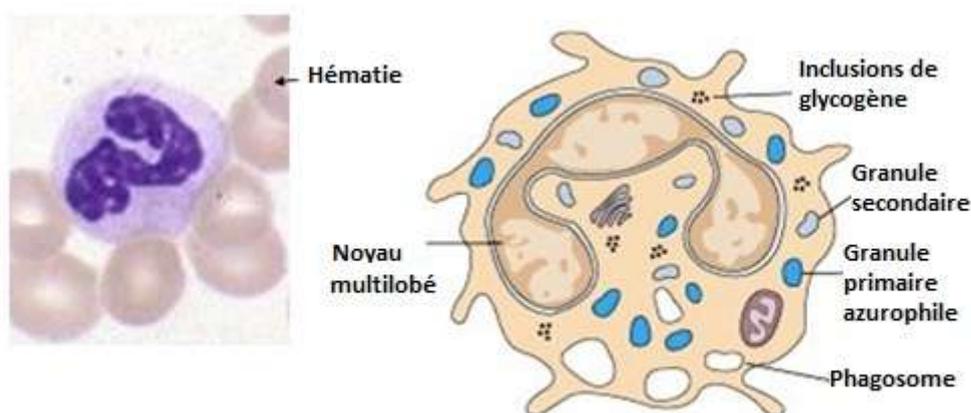


Figure 25 : Schéma d'interprétation d'un polynucléaire neutrophile
(<http://www.medicalorama.com/encyclopedie/16246>)

Le polynucléaire neutrophile est appelé ainsi car il se compose d'un imposant noyau multilobé et de nombreuses granulations dans son cytoplasme. Ils sont situés dans les capillaires sanguins, mais peuvent en sortir pour phagocyter des bactéries dans le milieu extérieur.

Le TNF- α ou facteur de nécrose tumoral, est une cytokine qui est libérée par les leucocytes, mais aussi par l'endothélium et d'autres tissus généralement en réponse à un dommage, par exemple une infection. Lorsque le TNF- α est sécrété, la surexpression d'ICAM-1 sur les cellules endothéliales permet l'arrivée des neutrophiles au niveau des sites d'infection. L'ICAM est une molécule d'adhérence intercellulaire qui peut interagir avec l'intégrine $\beta 2$ des neutrophiles. Ces intégrines jouent un rôle dans l'adhésion des cellules du système immunitaire aux cellules endothéliales avant leur sortie des vaisseaux sanguins sur le site d'une inflammation. C'est par ce moyen que les neutrophiles adhèrent aux cellules endothéliales et infiltrent les tissus par diapédèse (MORRIS et al., 2005).

A la fin de la réaction inflammatoire, les neutrophiles vont subir l'apoptose afin de ne pas détruire les tissus environnants par une production trop importante d'espèces réactives de l'oxygène et d'enzymes protéolytiques. Cependant, l'activation des neutrophiles ainsi que leur apoptose présentent des anomalies chez les patients mucoviscidosiques.

En effet, dans la mucoviscidose, le polynucléaire neutrophile possède une dualité fonctionnelle entre son rôle anti-infectieux et son côté pro-inflammatoire, ce qui entretient le cycle inflammation / infection qui s'avère être délétère dans cette pathologie. Néanmoins on pense qu'un problème inflammatoire est présent bien avant la première infection, c'est pourquoi il est possible qu'il y ait une anomalie de l'immunité innée conduite par les neutrophiles, dans un premier temps (WITKO – SARSAT et al., 1999).

En effet, les lavages broncho-alvéolaires (LBA) de 16 enfants mucoviscidosiques a permis de mettre en évidence une forte augmentation des PNN et des taux d'IL-8 qui sont entre cinq et dix fois supérieurs à ceux des sujets normaux en présence ou en absence d'infection (KHAN et al., 1995).

Ce dernier point a fait évoquer la participation d'un mécanisme primaire lié à l'anomalie génétique, elle-même, en partie responsable de l'état inflammatoire de la muqueuse.

Dans les travaux de Véronique WITKO – SARSAT effectuées en 1999, ont été étudiés les neutrophiles de parents (hétérozygotes) dont les enfants sont atteints de mucoviscidose. L'étude montre que chez les parents et chez les enfants on retrouve une hyperproduction constitutive d'oxydants chlorés. Les résultats obtenus démontrent un défaut constitutif des neutrophiles dans la mucoviscidose car on a observé ce phénomène tant chez les enfants que chez les parents. Cela oriente les recherches vers l'idée d'une « prédisposition » à l'inflammation dépendante des neutrophiles dans la mucoviscidose (WITKO – SARSAT et al., 1996).

En situation normale, après une inflammation, les neutrophiles vont subir l'apoptose puis être phagocytés par les macrophages. Ceci signera la fin de l'inflammation.

Dans la mucoviscidose, on retrouve un nombre important de neutrophiles qui persistent dans les voies aériennes. Il est probable qu'un défaut dans le déroulement de l'apoptose soit impliqué. En effet une fois recrutés, les PNN ont une durée de vie plus longue. Cela dépend du nombre de facteurs pro- et anti-inflammatoires dans l'environnement cellulaire.

Cela pourrait aussi être dû à la présence de la coronine-1A.

La coronine-1A, connue pour ses propriétés de liaison aux protéines du cytosquelette (permet de lier les filaments d'actine et les microtubules), est une protéine régulant la survie des neutrophiles. Véronique WITKO – SARSAT et son équipe ont remarqué, par une approche protéomique, que lors de l'apoptose des neutrophiles, la coronine-1A était clivée. Grâce à cette même approche, la coronine-1A a pu être identifiée comme une protéine cytosolique du neutrophile surexprimée à l'état basal. En cas de surexpression, l'apoptose des neutrophiles est inhibée (MORICEAU et al., 2009). Les résultats de l'étude menée par l'équipe de Véronique WITKO - SARSAT ont montré que les PNN des patients atteints de mucoviscidose ont une survie augmentée, et présentent une expression accrue de coronine-1A.

De plus, plusieurs facteurs dont des cytokines pro-inflammatoires, peuvent retarder l'apoptose des PNN *in vitro* : IL-1 β , l'IL-2, l'IL-4, l'IL-15, l'IFN- γ , le G-CSF, le GM-CSF...

Nous avons vu que le GM-CSF et le G-CSF, qui sont des facteurs de croissance de la lignée blanche, sont stimulés par les bactéries. Le GM-CSF joue un rôle important dans la différenciation et l'activation des macrophages. Il induit une cytotoxicité contre les micro-organismes et stimule la production de molécules de la réaction inflammatoire. Non seulement il active la multiplication cellulaire, mais encore il favorise l'acquisition des fonctions de ces cellules telles que la phagocytose ou l'adhésion. Le GM-CSF pourrait augmenter le délai d'apoptose des PNN en augmentant l'expression de protéines anti-apoptotiques (type Mcl-1 et Bcl-xL) et en diminuant l'expression de la protéine pro-apoptotique Bax (Bcl-2 associated X protein) (MOULDING et al., 1998) (EPLING – BURNETTE et al., 2001) (WEINMANN et al., 1999).

Le G-CSF est libéré par les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes après avoir été stimulé. Il est présent en faible quantité chez les personnes saines, mais sa concentration s'élève lorsqu'il y a une infection.

De par leurs fonctions dans la différenciation de la lignée blanche, ces deux cytokines sont indirectement pro-inflammatoires. De plus lors de la sur-stimulation des PNN, ces cytokines peuvent amorcer l'explosion oxydative qui résulte d'une infection bactérienne (PHARMACORAMA, 2005).

Du point de vue pharmaceutique, une des cibles intéressantes pour réduire cette inflammation chronique pourrait être de trouver une molécule susceptible d'induire l'apoptose des neutrophiles sans leur faire perdre leur capacité anti-infectieuse. Lors de l'apoptose, il est également important que la membrane plasmique de PNN reste intacte notamment dans les premières phases pour éviter la libération du contenu cytosolique (protéase...) dans les tissus.

De plus, le nombre de PNN présents étant très élevé, les systèmes locaux de protection contre les protéinases et les substances oxydantes extracellulaires seraient submergés et cela causerait des dégâts tissulaires. C'est pourquoi leur apoptose et leur phagocytose sont des mécanismes cruciaux dans la résolution de l'inflammation (EDWARDS & HALLETT, 1997).

Les neutrophiles sont normalement des acteurs de la défense de l'organisme contre les bactéries or, dans la mucoviscidose, ils sont recrutés en très grand nombre et participent à l'inflammation chronique des voies respiratoires. En effet, bien qu'étant en quantité réduite dans les voies respiratoires d'individus sains, ils peuvent affluer rapidement et massivement suite à une lésion de l'épithélium en réponse à la production de facteurs chimio-attractants dont le principal est l'interleukine-8 (IL-8).

Dans l'inflammation de la mucoviscidose, on constate un afflux de polynucléaires neutrophiles car l'épithélium bronchique sécrète une forte concentration d'IL-8 (NAKAMURAH et al., 1992). L'IL-8 est synthétisée par les macrophages alvéolaires, les cellules épithéliales bronchiques, les fibroblastes et les neutrophiles (CONESE et al., 2003) (TERHEGGEN – LAGRO et al., 2005).

Néanmoins, les neutrophiles, qui sont présents en plus grande quantité chez les patients mucoviscidosiques, sécrètent plus d'IL-8 que ceux des patients sains. Cependant, le nombre de récepteurs à cette cytokine diminue car, à force d'être sollicités, les récepteurs sont désensibilisés. Malgré un nombre de récepteurs décroissant, le chimiotactisme se fait toujours mais les PNN recrutés semblent inefficaces, c'est ce qui explique que l'infection persiste et devient chronique (CONESE et al., 2003).

Les polynucléaires produisent, en plus des interleukines, des métallo-protéinases et des sérine-protéinases. Ces protéases dégradent les molécules constitutives de la matrice extracellulaire.

Ce sont par exemple les protéines d'élastine, le collagène et les protéoglycanes, contenus dans la matrice extracellulaire, qui sont détruites par l'élastase produite par les neutrophiles. A long terme, on observe un phénomène dont nous avons déjà parlé précédemment, la bronchectasie. L'étude de KONSTAN & BERGER montre que l'élastase est également capable de cliver les opsonines et les récepteurs nécessaires à la phagocytose des pathogènes, notamment le récepteur à la phosphatidylsérine. Ceci aggrave l'infection déjà existante (figure 26) (KONSTAN & BERGER, 1997).

L'élastase est aussi capable de stimuler la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-8 et les leucotriènes LTB₄ (BALFOUR – LYNN et al., 1996) (BONFIELD et al., 1995).

Dans les voies respiratoires des patients mucoviscidosiques, la concentration en élastase dépasse de plusieurs centaines à plusieurs milliers de fois celle des inhibiteurs d'élastase.

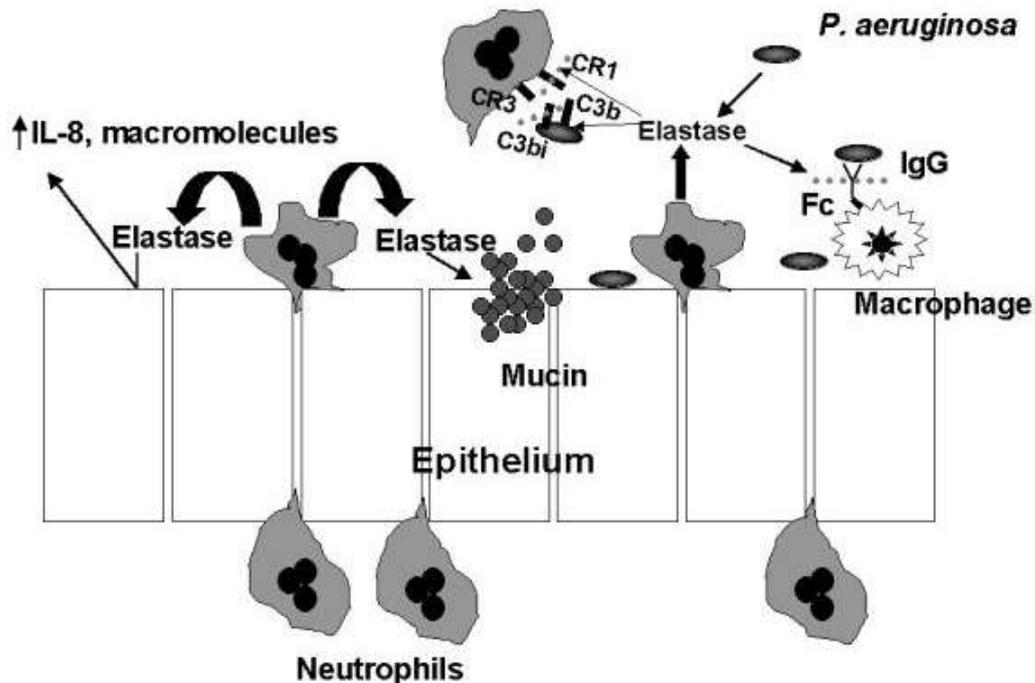


Figure 26 : Effets indésirables de l'élastase sur les mécanismes de défense de l'hôte et sur l'inflammation (CHMIEL & DAVIS, 2003)

L'élastase agit au niveau des voies respiratoires et stimule la synthèse d'IL-8, provoquant ainsi un afflux des PNN. Elle favorise la sécrétion de mucus ce qui perturbe la clairance mucociliaire. Elle inhibe l'action des immunoglobulines et ne permet pas l'opsonisation des bactéries.

On sait que la majorité de l'élastase est produite par les neutrophiles, mais une petite quantité est dérivée des bactéries. Comme nous l'avons vu précédemment, l'élastase stimule la production de médiateurs pro-inflammatoires (IL-8) et cause des dommages structurels. Elle stimule également la production de mucus par les cellules glandulaires, et inhibe les battements des cils, ce qui altère la clairance mucociliaire (figure 26).

L'élastase peut aussi cliver les immunoglobulines, les composants du complément et les récepteurs nécessaires à l'opsonisation (figure 26). Il s'agit du processus par lequel une molécule (dite opsonine) recouvre la membrane d'une cellule cible (une bactérie) pour favoriser sa phagocytose par une cellule dotée de récepteurs pour les opsonines.

Ces différents effets ont un impact sur la phagocytose mais également sur l'élimination des bactéries favorisant l'obstruction des voies respiratoires des patients mucoviscidosiques (TOSI et al., 1990).

Dans le paragraphe suivant, nous allons revoir l'interleukine 8 ainsi que d'autres cytokines pro-inflammatoires. Nous parlerons aussi du stress oxydatif responsable de la production d'espèces réactives de l'oxygène. Enfin, nous reviendrons sur le gène et la protéine CFTR, présentés dans la partie 1. Nous tenterons de comprendre s'il existe un lien entre la mutation de ce gène et l'inflammation des poumons. Et si le phénomène inflammatoire commençait avant même la naissance ?

2.3 Les effecteurs de l'inflammation

Chez les personnes atteintes de mucoviscidose, le poumon est le siège d'inflammations précoces et souvent excessives. Lors de l'étude de lavages broncho-alvéolaires chez les nourrissons, on constate que le taux de polynucléaires neutrophiles est 100 fois supérieur chez les nourrissons mucoviscidosiques que chez les nourrissons sains. On constate également un déséquilibre de la balance cytokine pro-inflammatoire (IL-1, 6 et 8) et anti-inflammatoire (IL-10). En effet, la quantité d'IL-8 augmente, alors que celle d'IL-10 diminue. Ce phénomène produit un stress oxydatif plus important au niveau du polynucléaire neutrophile, qui entraîne la production de quantité excessive de radicaux peroxydes et autres produits délétères au niveau cellulaire. Ceci favorise une hypersécrétion de mucus, qui devient aussi plus visqueux et provoque une inflammation chronique de la muqueuse. Il se forme alors un épithélium dysplasique avec destruction du parenchyme pulmonaire et remaniement de l'épithélium comme nous l'avons détaillé plus haut. Tous ces phénomènes pourraient être dus à des anomalies intrinsèques de CFTR (BALS et al., 1999) (figure 27). Il pourrait s'agir d'un défaut intrinsèque de CFTR dépendant d'IL-8 qui provoquerait un recrutement plus important des polynucléaires. Les poumons devraient donc être mieux protégés. Or ce n'est pas le cas puisque, comme nous l'avons déjà évoqué, certaines infections (*Pseudomonas aeruginosa*) apparaissent malgré la présence de nombreux PNN. Il s'agit là d'un défaut inflammatoire. La sélection des bactéries éradiquées traduit une augmentation de ce désordre inflammatoire.

Nous allons voir comment les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-8, le stress oxydatif et la protéine CFTR elle-même contribuent à la destruction et à l'inflammation de l'épithélium.

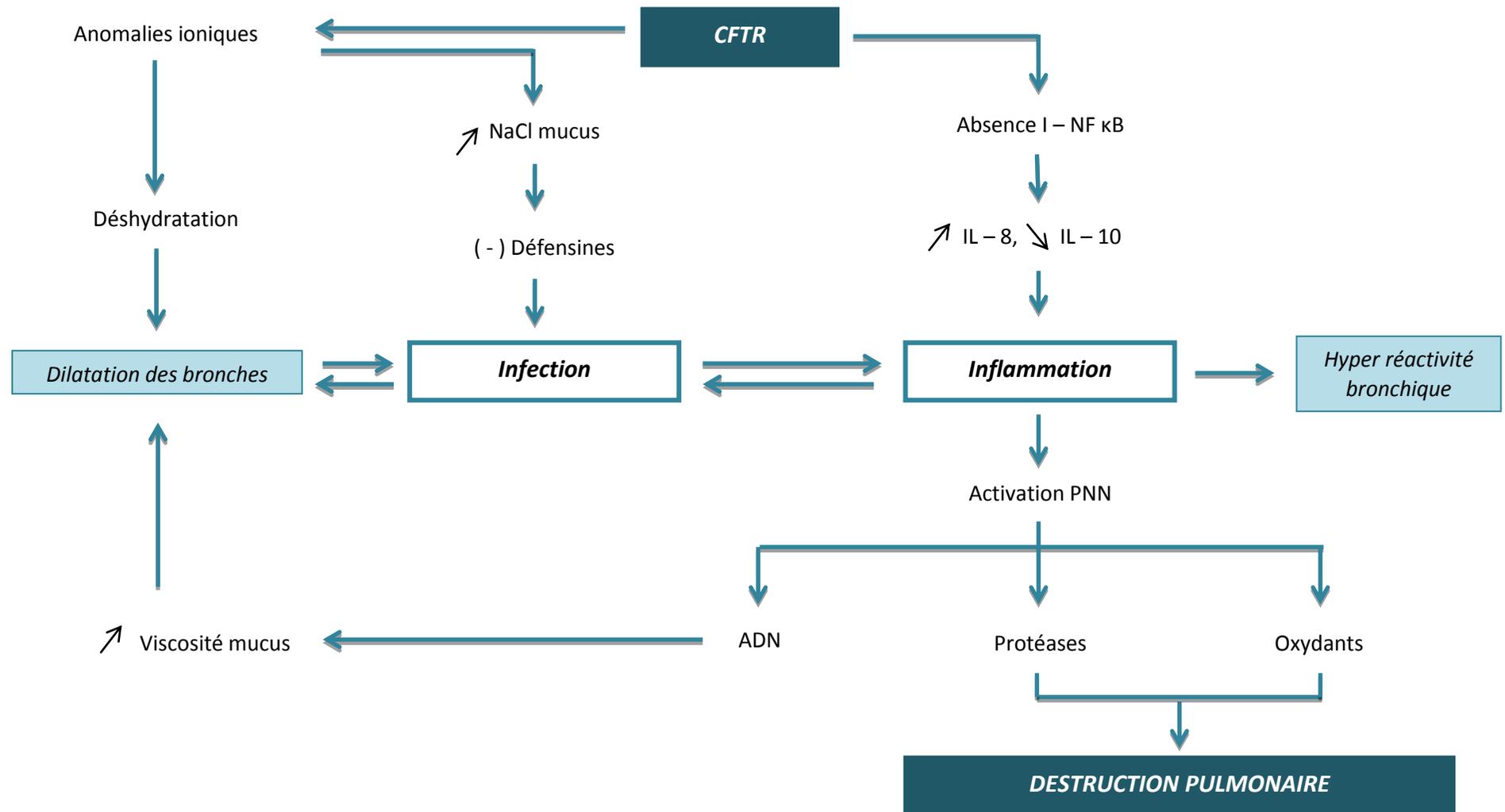


Figure 27 : Physiopathologie de l'inflammation dans la mucoviscidose

La protéine défectueuse engendre un défaut d'hydratation des sécrétions bronchiques, des concentrations anormales ioniques qui conduiraient à un défaut d'efficacité de défenses présentes à la surface de l'épithélium, comme moyen de défense anti-infectieux, responsable d'une infection bronchique chronique. On constate aussi une inflammation importante, précoce et chronique par une augmentation des cytokines pro-inflammatoires (dont IL-8) et une baisse des cytokines anti-inflammatoires (dont IL-10). Ceci conduit à une mobilisation et une activation excessive des polynucléaires neutrophiles qui vont relarguer des protéases et des antioxydants responsables de la destruction pulmonaire. L'activation des PNN conduit à une augmentation de la quantité d'ADN qui contribue à l'accroissement de la viscosité des sécrétions bronchiques et à une majoration de la stase avec constitution de bronchectasie.

2.3.1 Cytokines pro-inflammatoires

Les cytokines (du grec *cyto*, cellule et *kinos*, mouvement) sont des substances solubles, véritables outils de communication, synthétisées par les cellules du système immunitaire (les lymphocytes T) ou par d'autres cellules et / ou tissus. Elles agissent à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et le fonctionnement. Le terme « *cytokine* » fut introduit en 1974 par le biologiste américain Stanley COHEN.

En quelques décennies, les cytokines ont connu une explosion d'intérêt dans les domaines de la recherche et de la médecine, ce qui a abouti à une avalanche d'informations. L'implication des cytokines dans les processus liés à l'embryogenèse, la reproduction (biologie), la gestation, l'hématopoïèse, la réponse immunitaire, ou encore l'inflammation a été mise en évidence.

Les cytokines sont produites en réponse soit à des micro-organismes, soit à des antigènes. Une fois qu'elles ont répondu à l'antigène, elles stimulent les cellules chargées du développement des défenses immunitaires.

Parmi les cytokines, on classe des molécules comme les interférons, les interleukines, les chémokines, la famille du facteur de nécrose tumorale (TNF), ou encore les transforming growth factors (TGF) qui sont des facteurs de croissance impliqués dans la cicatrisation et le contrôle négatif de l'inflammation.

Les cytokines stimulent la croissance et la différenciation des lymphocytes. L'immunité innée est régulée par des cytokines comme le TNF (par exemple le TNF- α) ou l'IL-1 (CAVAILLON, 2005). Plusieurs caractéristiques de la mucoviscidose telles que l'afflux excessif de neutrophiles vers les poumons, et l'hyperglobulinémie, suggèrent une implication de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, le TNF, l'IL-8, et l'IL-6.

D'après les études de BONFIELD et collaborateurs, les concentrations d'IL-1, d'IL-6 et de TNF sont beaucoup plus élevées dans le liquide broncho-alvéolaire des patients atteints de mucoviscidose que dans celui de patients sains (BONFIELD et al., 1995). De plus, la concentration d'IL-8, indétectable dans le liquide broncho-alvéolaire des patients sains, est de 30 ng / mL dans celui des patients ayant la pathologie (période stable de la maladie et non pendant une crise). Comme nous l'avons dit dans la partie traitant le rôle des neutrophiles, l'IL-8 est un puissant facteur chimiotactique pour les neutrophiles.

L'IL-8 est une chimiokine (ou cytokine) pro-inflammatoire retrouvée à de fortes concentrations dans les sécrétions bronchiques des patients mucoviscidosiques présentant ou non une infection pulmonaire (BONFIELD et al., 1999) (MUHLEBACH et al., 1999) (KHAN et al., 1995).

La comparaison entre la production de cytokines par les neutrophiles sanguins de patients atteints de mucoviscidose et celle de sujets sains a montré que l'IL-8 était significativement augmentée chez les neutrophiles des mucoviscidosiques (CORVOL et al., 2003).

L'IL-8 est un puissant chimio-attractant pour les neutrophiles qui présentent un effet délétère en contribuant aux lésions des voies aériennes (NAKAMURA et al., 1992). En plus de son implication dans les processus inflammatoires, l'IL-8 est également impliquée dans de nombreuses fonctions biologiques et physiopathologiques telles que l'hyper-prolifération et la migration cellulaires (MUKAIDA, 2003).

La souris « nude » a un système immunitaire déficient, ce qui permet aux tumeurs humaines de pousser sur ces souris quand elles sont greffées. La xénogreffe désigne la transplantation d'un greffon (organe par exemple) où le donneur est d'une espèce biologique différente de celle du receveur. Ici des cellules bronchiques humaines ont été greffées à une souris.

D'après une étude réalisée sur des souris « nude », ayant subi une xénogreffe, l'analyse de la sécrétion d'IL-8 par les cellules bronchiques humaines, a montré une hypersécrétion d'IL-8 par les cellules mucoviscidosiques. Ce phénomène a été observé et a suggéré l'implication de cette cytokine dans l'hyper-prolifération cellulaire observée au cours de la reconstitution épithéliale (HAJJ et al., 2007).

Une autre étude réalisée par KAMMOUNI et ses collaborateurs, a permis de mettre en avant l'augmentation de la sécrétion d'IL-8 et d'IL-6 dans les cultures de cellules séreuses des glandes trachéales de patients mucoviscidosiques et de patients sains. Ces cellules ont été mises en culture puis incubées avec le lipopolysaccharide (LPS) de *Pseudomonas aeruginosa*. Aucune élévation du TNF- α n'a été constatée dans les cultures saines et malades. Cette étude montre qu'en conditions inflammatoires et infectieuses, les cellules produisent plus de cytokines. Cependant, dans les cellules mucoviscidosiques cette sécrétion est altérée, car après analyse du contenu cellulaire, les chercheurs ont remarqué que le taux de TNF- α avait augmenté dans les cellules saines alors qu'il était nul dans les cellules malades (KAMMOUNI et al., 1997).

Les autres cytokines que sont l'IL-1 et le TNF jouent également un rôle important dans l'inflammation car elles ont des effets systémiques, sur l'endothélium, sur les fibroblastes et les leucocytes. L'IL-1 et le TNF sont produits par les macrophages activés. Le TNF est également produit par les lymphocytes T activés. Leur sécrétion est stimulée par des produits bactériens et des toxines, des complexes immuns, des agressions physiques, d'autres cytokines. L'IL-1 et le TNF ont des effets similaires et multiples. Ils induisent les effets systémiques de la phase aiguë de l'inflammation, notamment la fièvre dont l'effet est généralement inhibiteur sur la plupart des micro-organismes. Cependant la fièvre est assez exceptionnelle dans la mucoviscidose. On constate aussi des effets comme l'augmentation du sommeil, la perte d'appétit et la libération sanguine de neutrophiles à partir de la moelle osseuse. Ces deux cytokines stimulent l'adhérence des leucocytes à l'endothélium par augmentation du nombre de molécules d'adhésion à la surface de l'endothélium.

Elles stimulent également la prolifération des fibroblastes, du collagène et des enzymes comme les collagénases, dégradant la matrice extracellulaire.

Nous ne présenterons pas ces enzymes au cours de cette thèse. La seule dont nous avons parlé est l'élastase, présentée avec l'IL-8 dans la partie concernant les neutrophiles (chapitre 2.2.3).

Cependant, il n'y a pas que la matrice extracellulaire qui se dégrade, l'épithélium respiratoire subit également les effets d'autres molécules venant l'agresser. En effet, le stress oxydatif est subi par de nombreuses cellules et son implication dans la mucoviscidose s'est révélée il y a quelques années.

2.3.2 Stress oxydatif et radicaux libres

Le stress oxydant ou stress oxydatif résulte du déséquilibre entre la production d'agents oxydants (radicaux oxygénés libres) et la quantité d'antioxydants disponibles. La toxicité broncho-pulmonaire des radicaux libres oxygénés (ROL ou ROS (Reactive Oxygen Species)) est bien connue. Ces différents oxydants ont montré, depuis plusieurs années, leur implication dans des pathologies comme l'asthme, la BPCO ou la mucoviscidose. En général, les ROL les plus connus sont l'oxygène singulet ($\bullet\text{O-O}\bullet$), le radical (anion) superoxyde ($\text{O}_2^{\bullet -}$), le radical hydroxyle ($\text{HO}\bullet$) et les radicaux peroxyde ($\text{ROO}\bullet$). D'autres espèces réactives telles que le monoxyde d'azote ($\text{NO}\bullet$) ou le peroxy-nitrite ($\text{ONOO}\bullet$) sont des substances qui peuvent également peroxyder les lipides insaturés composant les membranes et détruire la cellule (figure 28).

De plus, le stress oxydatif est majoré par la production de certains composants de *Pseudomonas aeruginosa* (pyocholine et pyocyanine) qui induisent la fabrication de ROL. Or nous avons vu précédemment que, lors d'une colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* son éradication est très difficile, ce qui entretient la présence de ROL dans l'organisme.

Pour lutter contre ces oxydants, le corps humain est capable de produire des molécules intracellulaires résistantes à l'action anti-oxydante. Parmi ces molécules se trouvent, entre autres, le glutathion (GSH) et la lactoferrine (figure 28).

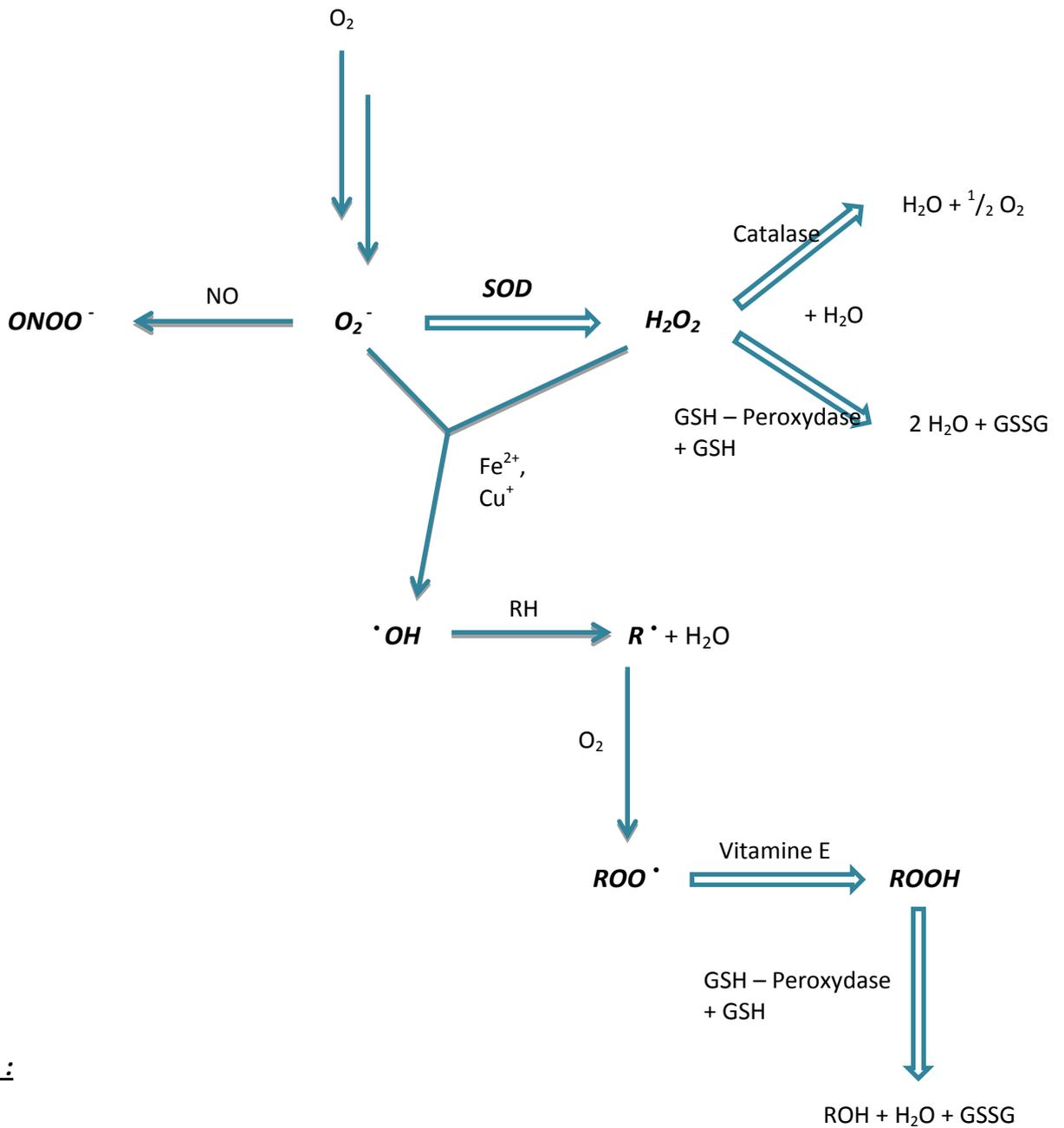
Le GSH est un antioxydant, naturellement présent dans les cellules de l'organisme, dont l'action s'effectue en intra- et en extracellulaire. Il s'agit de l'antioxydant le plus puissant. De récents travaux suggèrent que des mutations de la mucoviscidose conduisent à des déficiences en glutathion dans le mucus pulmonaire, dans les cellules du système immunitaire et dans le système gastro-intestinal. Cette déficience s'accroît dans le temps car la composante oxydante est plus élevée que la normale dans la mucoviscidose. De plus, le niveau physiologique de glutathion est impossible à reconstituer. Cette déficience en glutathion pourrait être le facteur déclenchant de la déplétion initiale des autres antioxydants (vitamine C) et pourrait également initier l'inflammation excessive observée dans la mucoviscidose.

Selon les chercheurs, d'une certaine façon, on pourrait penser que c'est la première maladie identifiée avec un dysfonctionnement du système du glutathion. Il serait peut-être intéressant de reconsidérer la fonction de la protéine CFTR qui n'est présentée que comme un canal chlorure. Cette protéine pourrait aussi transporter d'autres molécules comme le GSH. Or les quantités d'oxydant et d'antioxydant ne sont placées qu'au second plan par rapport au chimiotactisme des PNN.

On peut penser que la diminution en GSH et autres antioxydants peut jouer un rôle sur la sur-inflammation caractéristique de la mucoviscidose (HUDSON, 2004).

La lactoferrine fait partie de la famille des cytokines qui sont responsables de la réponse immunitaire cellulaire. Elle joue un rôle dans les premières lignes de défense contre les organismes pathogènes invasifs, probablement en les privant du fer nécessaire à leur croissance. Délivrée dans les zones d'inflammation par les PNN, elle limite la disponibilité du fer pour les envahisseurs pathogènes, les empêchant ainsi de l'utiliser pour se multiplier. Elle possède également une activité anti-oxydante dans les sécrétions bronchiques, vaginales, les yeux, les oreilles et la bouche. Les cellules du système immunitaire, notamment les neutrophiles, les monocytes et les macrophages, tuent les micro-organismes pathogènes grâce à des réactions d'oxydation. Dans les zones inflammatoires ou infectieuses, on trouve souvent du fer libre qui catalyse la production de radicaux libres lors des réactions d'oxydation. La lactoferrine, produite uniquement par les PNN, possède une forte affinité pour le fer libre. C'est pourquoi elle agit comme un antioxydant local sur les cellules de l'immunité pourvues d'un récepteur à la lactoferrine (monocytes, macrophages, PNN) (NUTRA NEWS, 2004). La lactoferrine est présente dans le lait maternel, c'est une des raisons pour lesquelles l'allaitement est préférable chez les nourrissons mucoviscidosiques.

D'autres antioxydants (espèces chimiques empêchant les réactions d'oxydation dommageables causées par les ROL) sont des petites molécules telles que les vitamines E et C, les caroténoïdes, certains polyphénols ou encore les huiles essentielles. Nous ne décrivons pas tous les antioxydants qui existent mais nous reviendrons sur la vitamine E et la vitamine A (appartenant aux caroténoïdes) dans la troisième partie, consacrée à la nutrition. Nous verrons que leur rôle n'est pas uniquement d'être des antioxydants.



Légende :

ROS : Espèces réactives oxygénées

SOD : Superoxyde dismutase

GSH : Glutathion

-  Réaction de détoxification des ROS
-  Réaction aboutissant à des ROS

Figure 28 : Espèces réactives oxygénées et leur système de détoxification (http://fr.wikipedia.org/wiki/Stress_oxydant)

La production de ROS et RONS (espèces réactives oxygénées et azotées) est normale pour tous les organismes vivant en aérobie et ne constitue pas, en soi, une situation de stress oxydant. En effet, la cellule dispose d'un système complexe de détoxification contre les ROS comprenant des enzymes (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase...) et des petites molécules telles que la vitamine E. Le stress oxydant devient une situation pathologique dès que le système de protection est submergé par les ROS et RONS.

Vu le nombre important de radicaux libres pouvant altérer les cellules, l'épithélium respiratoire doit être fortement protégé contre eux. Cet épithélium est riche en protéines transmembranaires ABC, une famille de protéines comprenant 48 membres (VAN DER DEEN et al., 2005).

La protéine CFTR est le seul membre de la famille des protéines ABC à être doté d'une fonction canal ionique perméable aux anions plutôt que de celle de transporteur actif (RIORDAN et al., 1989).

Le canal CFTR permet le déplacement transmembranaire des anions chlorure, du bicarbonate, et vraisemblablement du glutathion, à la surface apicale des cellules épithéliales (LINSDELL & HANRAHAN, 1998). L'absence de CFTR fonctionnel diminue la sécrétion de bicarbonates et de glutathion dans le liquide de surface épithéliale. Ces phénomènes vont augmenter la viscosité des mucines, offrant habituellement une importante barrière protectrice contre les oxydants (PEREZ - VILAR & BOUCHER, 2004). En effet, le glutathion joue un rôle dans la viscoélasticité du mucus. Il permet sa fluidification grâce à son action sur les ponts disulfures présents au niveau des mucines. Dans le traitement de la mucoviscidose, cet effet est reproduit par la molécule de N-acétylcystéine (Mucomyst®). Les ions bicarbonates font partie de la constitution hydro-électrolytique du mucus. C'est pourquoi lorsque le glutathion et les bicarbonates sont diminués, la viscosité du mucus augmente.

Nous revenons souvent sur la protéine CFTR et son implication dans de nombreux phénomènes inflammatoires touchant les polynucléaires, la synthèse de molécules pro-inflammatoires ou encore dans la défaillance du système lié au glutathion. Mais quel rôle joue-t-elle vraiment ?

2.3.3 Rôle du gène et de la protéine CFTR dans l'inflammation

Lors de sa présentation dans la partie 1, nous avons vu que la protéine CFTR joue, notamment, le rôle de canal ionique perméable au chlore. La mutation du gène CFTR est l'une des principales mutations géniques associées à la mucoviscidose. La fonction de la protéine CFTR est de réguler le transport du chlore à travers les membranes cellulaires. Si cette fonction n'est pas remplie, le mucus produit naturellement dans le corps se déshydrate et s'accumule dans les voies respiratoires et digestives, ce qui entraîne divers problèmes respiratoires et alimentaires. Après ce bref rappel, nous pouvons tenter de définir le lien entre mutation et inflammation.

La mutation du gène CFTR peut exagérer l'inflammation pulmonaire par l'augmentation de la production de cytokines dans les cellules épithéliales pulmonaires (VENKATAKRISHNAN et al., 2000) (BLACKWELL et al., 2001).

La protéine CFTR peut être exprimée par les macrophages alvéolaires et les neutrophiles. Néanmoins, les neutrophiles et les macrophages dont la protéine CFTR n'est pas exprimée sont inefficaces vis-à-vis d'une infection pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose et deviennent pro-inflammatoires (THOMAS et al., 2000).

Des études ont montré que la protéine CFTR est exprimée à des niveaux différents dans les zones distales du poumon, à la fois dans les petites voies respiratoires (bronchioles) et dans les cellules épithéliales alvéolaires, où l'inflammation pulmonaire aiguë peut se développer en raison d'infections pulmonaires ou de septicémie (WARE & MATTHAY, 2000).

La protéine CFTR est également exprimée dans les macrophages alvéolaires, qui sont natifs des cellules immuno-régulatrices lors d'infections alvéolaires. En réponse aux bactéries, les macrophages alvéolaires, et en particulier les neutrophiles, peuvent être activés, conduisant à une inflammation pulmonaire aiguë. Le macrophage alvéolaire phagocyte les contaminants organiques et inorganiques qui ont échappé au filtre des voies aériennes supérieures, et sécrète de nombreux médiateurs immuno-modulateurs qui favorisent le recrutement de neutrophiles et de monocytes / macrophages, mais peuvent aussi conduire à une inflammation chronique et à une lésion du tissu pulmonaire. Le macrophage alvéolaire étant représenté comme une des cellules-clés de l'initiation et de la modulation de la réaction inflammatoire au niveau de l'alvéole.

La mutation du gène CFTR est responsable de la pathologie, mais des chercheurs ont découvert un autre gène modificateur associé à la mucoviscidose, appelé IFRD₁ (Interferon-Related Developmental Regulator), qui expliquerait la variation de la gravité des symptômes et de l'inflammation des voies respiratoires selon les personnes atteintes.

Comme nous l'avons défini auparavant, des gènes modificateurs pouvant influencer la sévérité de l'atteinte respiratoire ont été identifiés chez des patients atteints de mucoviscidose. Ils peuvent expliquer que des sujets malades ayant le même génotype présentent des phénotypes différents. Parmi les nombreux gènes impliqués, ceux des glutathion-S-transférases et de la mannose-Binding Lectin (MBL) ont notamment été impliqués dans la modulation des atteintes pulmonaire, hépatique et intestinale. L'identification de gènes modificateurs susceptibles de moduler l'expression plus précoce ou plus sévère de la maladie permettrait d'élaborer des recommandations qui prendraient en compte leur étude dans l'évaluation des facteurs de pronostic, et d'ouvrir la voie vers la recherche de nouveaux traitements (JOHN LIBBEY EUROTTEXT, 2001).

Le gène IFRD₁ aurait une incidence sur l'activité des neutrophiles et des leucocytes permettant de combattre les maladies infectieuses. Il s'agit du facteur de transcription d'une protéine régulant l'expression d'autres gènes, dont CFTR. Le gène IFRD₁ est exprimé en grande quantité dans les neutrophiles. Toute variation de ce gène, même minime, influence le taux d'activité des neutrophiles. Plus les neutrophiles sont actifs, plus les dommages causés dans l'appareil respiratoire sont grands. Une hyperactivité des neutrophiles, en réaction aux infections respiratoires persistantes dont souffrent les personnes atteintes de mucoviscidose, entraînerait une forte dégradation des voies respiratoires, voire une destruction totale des poumons (US NEWS & WORLD REPORT, 2009).

Afin de pouvoir montrer l'implication du gène IFRD₁ dans la maladie, des chercheurs ont retiré ce gène lors d'études effectuées sur des souris. L'absence de ce gène a confirmé son rôle dans la réduction de l'inflammation et dans la pathologie.

Les chercheurs ont aussi étudié les prises de sang de volontaires humains sains afin de vérifier l'incidence des gènes IFRD₁ sur la régulation des neutrophiles. Les variations du gène IFRD₁, ayant entraîné des modifications dans la gravité de la pathologie, ont également modifié le fonctionnement des neutrophiles chez les volontaires sains.

Ce nouveau gène pourrait être une cible pharmaceutique exploitable afin de réduire l'inflammation pulmonaire dans la mucoviscidose, et ainsi diminuer le traitement anti-inflammatoire actuel basé sur les corticoïdes et autres molécules anti-inflammatoires.

En attendant de voir peut-être un jour un médicament actif sur ce gène, le problème de l'inflammation est toujours présent. Nous avons vu plusieurs causes endogènes responsables de ce phénomène, comme les neutrophiles, les cytokines et la mutation de CFTR. Cependant, en plus de ces causes endogènes, n'y aurait-il pas des causes exogènes ?

Même si la mucoviscidose et l'inflammation ne sont pas directement liées aux causes exogènes, est-ce que ces causes ne viennent pas aggraver le phénomène inflammatoire et la pathologie ? On sait que de nombreuses autres pathologies, qu'elles soient congénitales ou acquises, sont liées à l'alimentation. Est-ce que le facteur nutritionnel n'aurait pas également un rôle à jouer dans la mucoviscidose ? N'y a-t-il pas dans notre alimentation des molécules pouvant favoriser les phénomènes inflammatoires ? Si ces molécules existent, qui sont-elles, et par quels aliments nous-sont-elles apportées ?

2.4 Production de molécules inflammatoires par les acides gras de la série des oméga-6

En 1929 a été découvert le groupe d'acides gras oméga-6, notés également ω_6 (ou encore n-6) qui sont des acides gras polyinsaturés (AGPI) que l'on trouve dans la plupart des huiles végétales, graines et céréales. On les retrouve aussi dans les œufs ou certaines viandes en quantités variables selon l'alimentation des animaux.

Les lipides formant les oméga-6 sont constitués d'une chaîne hydrogénocarbonée comportant plusieurs doubles liaisons. Celles des oméga-6 se trouvent au niveau de la sixième liaison carbone-carbone (C-C), c'est ce qui a d'ailleurs donné l'appellation d' « oméga-6 ».

Les oméga-6 sont des acides gras indispensables à l'organisme humain, impliquées dans de grandes fonctions, telles que la reproduction et les défenses immunitaires. Ces acides gras sont dits « essentiels » car ils sont nécessaires à l'organisme, qui ne peut pas les synthétiser et doit les trouver dans l'alimentation.

Il faut cependant noter que l'excès d'oméga-6 peut entraîner un grand souci de santé. Ce phénomène est surtout à l'origine des maladies cardio-vasculaires, des maladies auto-immunes, de l'obésité, du diabète et de l'arthrite.

Le groupe des oméga-6 a comme précurseur l'acide linoléique (AL) (figure 29). Etant donné que l'acide linoléique est un précurseur, tous les autres composés de la famille des oméga-6 pourront être synthétisés à partir de cet acide.

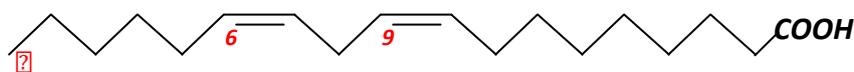


Figure 29 : Acide linoléique (oméga-6)

L'acide linoléique est un acide gras polyinsaturé. Il s'agit du plus petit acide gras de la famille des oméga-6. Le terme oméga-6 signifie que la première double-liaison de la chaîne carbonée (18 carbones) est située sur la sixième liaison carbone-carbone depuis l'extrémité opposée au groupe carboxylique.

Les autres acides de la famille des oméga-6 comme l'acide arachidonique (AA), l'acide γ -linoléique (AGL) et l'acide dihomo- γ -linoléique (ADGL) pourront alors être fabriqués par l'organisme (figure 30). L'acide arachidonique est d'ailleurs la molécule principale qui est synthétisée et dont le rôle dans l'inflammation est le plus important.

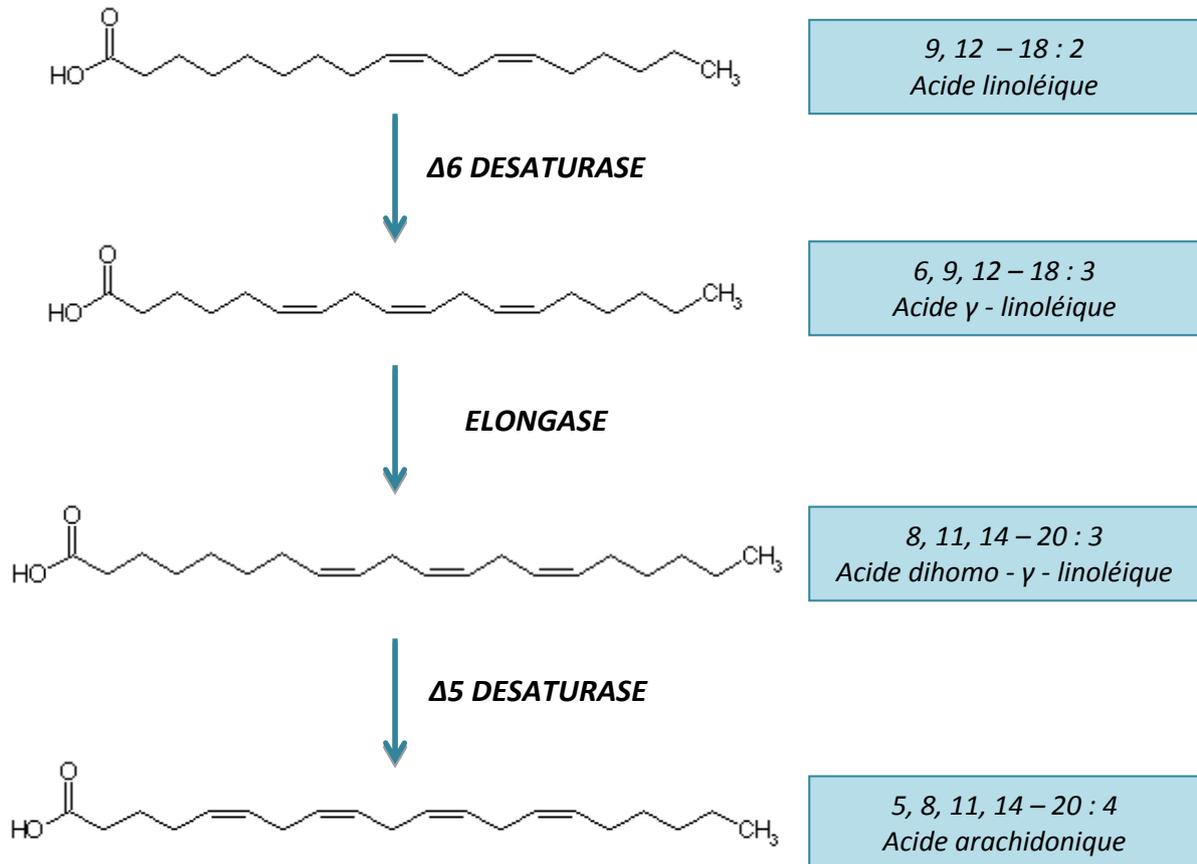


Figure 30 : Synthèse de l'acide arachidonique à partir de l'acide linoléique
(CALDER, 2005)

L'acide linoléique est le précurseur permettant de synthétiser les autres acides gras de la famille oméga-6. Cette synthèse s'effectue grâce à l'action d'enzymes qui sont les désaturases et les élongases.

Une fois synthétisés, les oméga-6 agissent comme des transmetteurs de message. Ils assurent essentiellement un rôle au niveau de la circulation sanguine, dans l'assemblage des plaquettes sanguines et dans l'inflammation.

Ces propriétés leur permettent notamment de stimuler le système immunitaire de l'organisme, et d'agir en tant qu'agents pro-inflammatoires. La synthèse d'eicosanoïdes par l'acide arachidonique favorise également la cicatrisation des plaies et atténue les réactions allergiques.

Outre l'apport énergétique qu'ils fournissent comme tous lipides, les oméga-6 servent également de précurseurs (essentiellement l'acide arachidonique) d'un certain nombre de molécules comme la prostaglandine E₂ (PGE₂), la prostacycline, le thromboxane A₂ (TX A₂) ou le leucotriène B₄ (LTB₄). Ces molécules, qui sont les eicosanoïdes, ont un rôle primordial dans l'inflammation, sur le muscle lisse des vaisseaux sanguins (vasomotricité) ou sur l'agrégation des plaquettes intervenant dans la formation de caillots.

La phospholipase A₂ libère les AGPI estérifiés dans les phospholipides membranaires. En effet, les AGPI permettent aux membranes d'être plus fluides, ce qui facilite les échanges entre les milieux intra- et extracellulaires. La modification de la composition membranaire est un des mécanismes par lesquels les AGPI peuvent moduler la réaction inflammatoire. Si les apports alimentaires en acides linoléique ou arachidonique deviennent plus importants, alors il y aura parallèlement une augmentation de leurs concentrations dans les cellules mononucléées (lymphocytes, monocytes, macrophages), ce qui provoquera la hausse de la production de métabolites pro-inflammatoires.

L'acide arachidonique est le plus représenté dans les membranes. De ce fait, il est le principal substrat de la synthèse des eicosanoïdes dont certains ont des propriétés pro-inflammatoires.

Les eicosanoïdes sont impliqués dans la modulation de l'intensité et de la durée des réponses inflammatoires. Le contenu en acide arachidonique des cellules inflammatoires est fortement corrélé à leur capacité à produire des eicosanoïdes tels que la PGE₂. Une augmentation de la teneur en acide arachidonique de l'alimentation augmente la teneur en acide arachidonique des cellules inflammatoires.

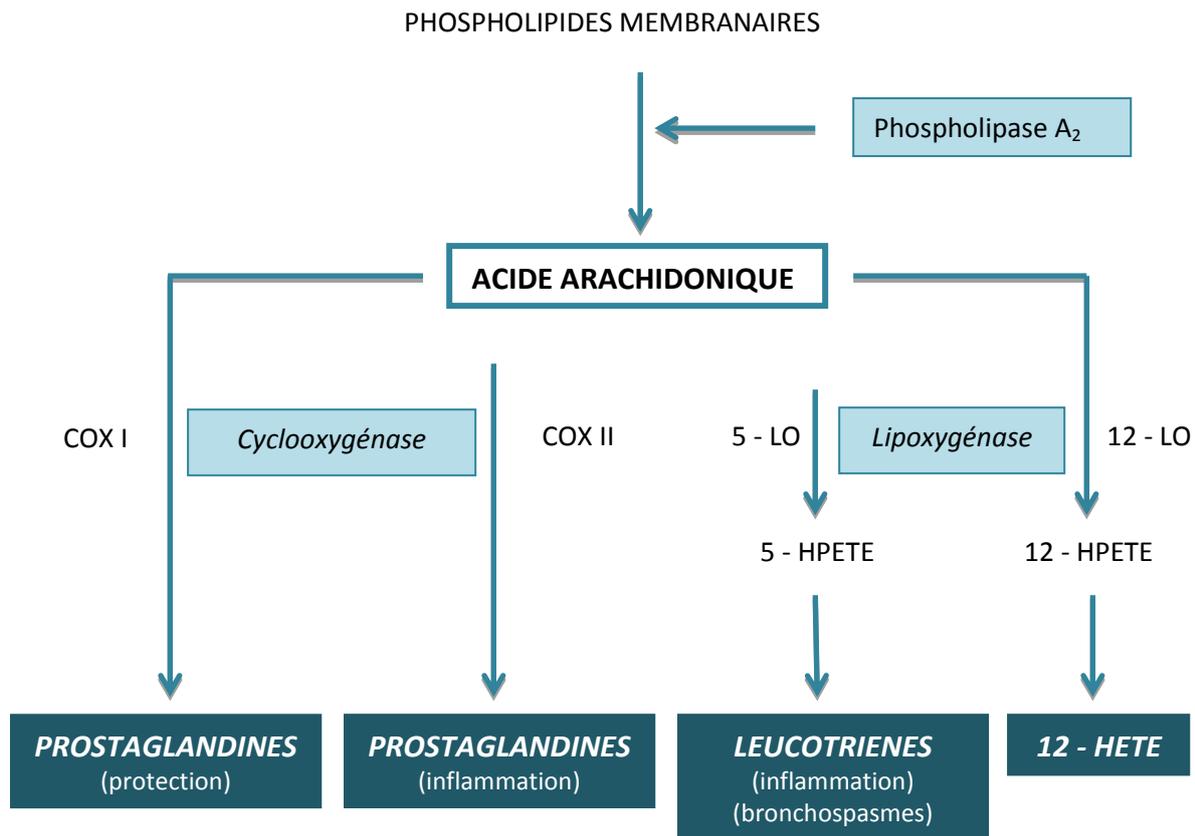


Figure 31 : Synthèse des eicosanoïdes
<http://alimentation.canalblog.com/archives/2005/02/15/319848.html>

L'acide arachidonique est nécessaire à la synthèse des eicosanoïdes. L'acide arachidonique est apporté soit par l'alimentation, soit par dégradation des phospholipides membranaires (action de la phospholipase A₂). L'acide arachidonique est ensuite oxydé par les cyclooxygénases I et II pour former des prostaglandines, ou par les lipoxygénases pour former des leucotriènes et de l'acide 12-hydroxy-eicosatétraénoïque.

Une supplémentation de l'alimentation avec 1,5 g / jour d'acide arachidonique pendant sept semaines induit une augmentation marquée de la production de PGE₂ et de LTB₄ par des cellules mononucléées stimulées par l'endotoxine de nature lipopolysaccharidique, sans altération cependant de la production des cytokines pro-inflammatoires (CALDER, 2006). L'endotoxine est une molécule toxique située sur la membrane externe de certaines bactéries. Cette toxine n'est libérée que lorsqu'il y a lyse des bactéries et peut entraîner une réponse inflammatoire générale très importante, pouvant aller jusqu'à la mort du patient. L'endotoxine peut également atteindre la circulation et provoquer une septicémie voire un choc septique. La bactérie *Pseudomonas aeruginosa* possède cette endotoxine. L'endotoxine serait peut-être responsable de l'augmentation des molécules inflammatoires lorsque le taux d'acide arachidonique alimentaire est plus important. S'il existe des aliments pro-inflammatoires, y en a-t-il d'autres qui sont anti-inflammatoires ? Si ces aliments existent, ne permettraient-ils pas de réduire l'inflammation chronique présente dans la mucoviscidose ?

Est-ce que l'alimentation ne pourrait pas devenir un traitement complémentaire dans cette pathologie ? Et pourquoi ne pas envisager un jour, que l'alimentation puisse, par des compléments alimentaires, réduire la prise d'aérosols anti-inflammatoires ?

En effet, dans la mucoviscidose, le traitement de l'inflammation pulmonaire repose sur des médicaments anti-inflammatoires. Parmi les anti-inflammatoires, il existe deux catégories : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS ou corticoïdes).

2.5 Les anti-inflammatoires

Les AINS ne font pas partie du traitement de la mucoviscidose. En effet, ils n'ont montré aucune efficacité en termes d'amélioration de la fonction respiratoire. De plus, selon le Dr TARZE (Faculté de Médecine de Paris-Est), les mécanismes d'action des AINS dans le contexte de la mucoviscidose ne sont pas encore élucidés.

Le mode d'action général des AINS est leur action au niveau périphérique en inhibant la synthèse des prostaglandines. Cette action périphérique consiste en l'inhibition de deux enzymes qui sont les cyclo-oxygénases I et II (Cox I et Cox II) (figure 31). Ces deux enzymes participent au métabolisme de l'acide arachidonique. Or l'acide arachidonique produit des médiateurs pro-inflammatoires.

La cyclo-oxygénase I est ubiquitaire et a une fonction principalement homéostasique (régulation de la muco-sécrétion gastrique, du flux rénal, de la fonction plaquettaire...).

La cyclo-oxygénase II a d'abord été considérée comme exclusivement inducible dans des circonstances pathologiques (lésions tissulaires). Elle contribuerait au phénomène inflammatoire.

Les AINS ont été proposés comme traitement dans la mucoviscidose. Les premières études se sont déroulées in vitro et montraient une réduction de l'inflammation entretenue par les PNN.

L'étude la plus importante a été réalisée par KONSTAN et son équipe. Pendant 4 ans, les taux sériques des patients contenaient au minimum 50 mg / mL d'ibuprofène (KONSTAN et al., 1995). Cependant, cette étude n'a pas démontré d'efficacité cliniquement significative sur les fonctions respiratoires, le nombre de cures d'antibiotiques ou le nombre d'hospitalisation.

Il y a cependant eu une étude sur l'emploi de l'ibuprofène pour lutter contre l'inflammation bronchique qui présente des résultats différents. Selon la méta-analyse de la Cochrane Collaboration, contenant quatre essais sur 287 patients âgés de 5 à 39 ans, et menée par Larry LANDS du Montreal Children's Hospital et Sanja STANOJEVIC de l'Institute of Child Health à Londres, les AINS pourraient avoir un intérêt dans le traitement de la détérioration pulmonaire et la ralentir. Cette méta-analyse confirme les résultats obtenus par KONSTAN (DEZATEUX & CRIGHTON, 2000).

Malgré tout, les effets secondaires restent importants : hémorragie digestive, épistaxis, insuffisance rénale (si association aux aminosides).

Ces études sont pour le moment insuffisantes pour pouvoir recommander ce traitement car le rapport bénéfice / risque est mal évalué. Par contre, grâce à ces études les scientifiques ont pu constater que l'efficacité est d'autant plus nette que le patient est jeune. En 2002, moins de 5 % des patients en France recevaient de l'ibuprofène au long cours contre 8 % aux États-Unis.

En France, la tendance est plutôt à la prescription de corticoïdes. Le mode d'action des corticoïdes est l'inhibition de la phospholipase A₂. Ils exercent une action stabilisante sur les membranes car ils bloquent la libération d'acide arachidonique. Il en résulte une inhibition des réactions inflammatoires : destruction cellulaire, dégranulation des mastocytes, libération des médiateurs, des enzymes lysosomales et des ROL.

L'effet anti-inflammatoire est également obtenu grâce à l'inhibition de la synthèse et de la libération des PG, des LT, et de l'histamine. On constate aussi une accélération de leur catabolisme, c'est pourquoi on observe une diminution du nombre et de l'activité des cellules dans le foyer inflammatoire. En effet, la chimiotaxie diminue car la libération de cytokines est inhibée.

Sur le long terme, la corticothérapie orale, ayant fait l'objet de deux études, présente un bénéfice respiratoire tant sur le plan symptomatique que fonctionnel. De plus, ce bénéfice cesserait à l'arrêt de la corticothérapie. Selon l'étude de EIGEN, la prednisone en traitement alterné serait efficace à la dose de 1 mg / kg sur une durée de moins de 2 ans (EIGEN et al., 1995). Cependant, ce traitement a entraîné un retard de croissance notamment chez les garçons (LAI et al., 2000). Il a également été constaté un désordre du métabolisme des glucides pouvant conduire au développement d'un diabète insulino-dépendant. Ce traitement n'est pas le plus recommandé et la conférence de consensus suggère de ne l'utiliser qu'en cas de non amélioration clinique suite à une exacerbation. Cette corticothérapie orale est recommandée en cure courte, maximum de 7 jours, à la dose de 1 à 2 mg / kg / jour, et en portant une attention particulière aux glycémies (ANAES, 2002).

Dans la mucoviscidose, la corticothérapie par voie inhalée est la plus fréquemment prescrite, bien que son efficacité ne soient pas réellement établies à ce jour. En effet, les effets bénéfiques sont faibles et ne montrent qu'une faible amélioration de la fonction respiratoire (BISGAARD et al., 1997). Selon les données de l'Observatoire national de la mucoviscidose, 40 % des patients avaient une corticothérapie inhalée en 2001.

Actuellement les corticoïdes n'ont pas d'AMM dans la mucoviscidose mais dans l'asthme associé. Les données restent insuffisantes pour cibler correctement les indications des corticoïdes dans la mucoviscidose, mais leur large utilisation laisse penser que des effets cliniques ont été constatés (ANAES, 2002).

PARTIE 3 :

Perspective de correction nutritionnelle pour diminuer l'inflammation

La mucoviscidose est une pathologie qui touche plusieurs organes. Les poumons et le système digestif sont les plus endommagés au cours de la maladie, et leur dégradation met en jeu la vie des patients. De par leur atteinte et leur inflammation, on observe des conséquences au niveau nutritionnel.

Au niveau du système digestif, on note que l'insuffisance pancréatique se trouve au premier plan des problèmes nutritionnels car elle est responsable de la mauvaise digestion des graisses et des vitamines liposolubles (vitamines A, D, E, K).

Au niveau pulmonaire, les bronchites chroniques, la toux, les infections chroniques, l'inflammation et plus tard l'insuffisance respiratoire, utilisent l'énergie fournie par les aliments pour lutter contre l'infection et favoriser la respiration. On observe alors une augmentation des dépenses énergétiques, mais toutes ces complications respiratoires entraînent aussi une perte d'appétit.

A cause de tous ces problèmes, les patients mucoviscidosiques présentent des pertes caloriques et vitaminiques qui gênent leur croissance.

Néanmoins, grâce à une meilleure prise en charge, notamment de l'infection pulmonaire, le pronostic vital de la mucoviscidose s'est considérablement amélioré au cours des dernières décennies, mais le problème nutritionnel reste essentiel. En effet, très souvent ces patients souffrent de malnutrition et de dénutrition.

La malnutrition traduit le déséquilibre alimentaire (augmentation ou diminution des apports) alors que la dénutrition est liée à une diminution des apports nutritionnels et / ou une augmentation des besoins métaboliques.

La malnutrition apparaît dès les premiers mois de vie, et parfois même chez les enfants repérés lors du dépistage néonatal, et a tendance, après une période d'amélioration liée à la prise en charge du patient, à se dégrader au fil des années (LAI et al., 1998). Les études et les publications estiment qu'entre 15 et 44 % des patients mucoviscidosiques seraient touchés par la malnutrition (ANAES, 2002).

Aujourd'hui, il a été établi que la dénutrition est un facteur négatif et qu'il est directement corrélé à la sévérité de l'atteinte et inversement à la durée de survie (COREY et al., 1988). Les mécanismes physiopathologiques sont complexes et mettent en jeu des anomalies de la dépense énergétique totale, une augmentation des pertes énergétiques, ainsi qu'une carence d'apports.

C'est pourquoi, après avoir décrit la dénutrition et ses causes, nous rechercherons quel type de prise en charge nutritionnelle est nécessaire pour ces patients, ainsi que les aliments pouvant apporter des vitamines liposolubles et des acides gras. Nous avons vu que ces deux familles de molécules nutritives étaient fortement touchées par les atteintes digestives et pulmonaires. Et si ces vitamines et acides gras avaient également des rôles autres que nutritionnels ? Pourrait-il y avoir un lien entre ces molécules et l'inflammation que nous avons étudiée dans la partie 2 ?

3.1 La dénutrition

La dénutrition est définie comme le seuil à partir duquel la perte de poids provoque une altération des fonctions internes (immunité, muscles ...) et / ou externes (sexualité, fatigue...).

La malnutrition représente un état pathologique dû à l'excès ou à la déficience de nutriments. Néanmoins, elle n'est pas obligatoirement liée à la perte de poids et peut exister en son absence. Par exemple, la diminution des apports en vitamine D et / ou en calcium, que ce soit par défaut d'apport ou par défaut d'absorption, provoque une déminéralisation osseuse mais n'entraîne pas de perte de poids. Il en est de même, en cas de carence en fer, folates, vitamine B12, ou vitamine A.

La dénutrition est provoquée par une balance énergétique qui devient négative et le reste. Dans la mucoviscidose, ce phénomène se produit de manière très importante. Ce déséquilibre est dû soit à une diminution des ingesta qui signifie que les apports énergétiques sont insuffisants, soit à une augmentation des pertes digestives pouvant, dans certains cas, être accompagnée d'une augmentation des dépenses énergétiques. Nous pouvons le constater sur le graphique (figure 32).

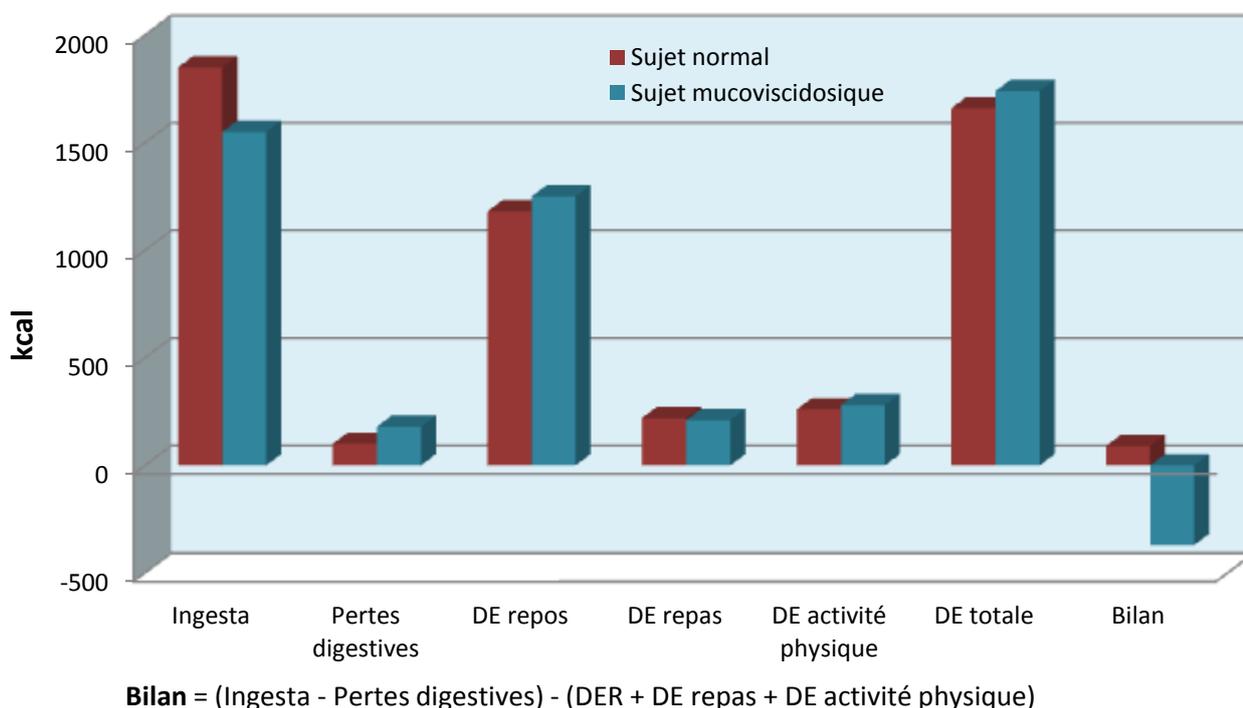


Figure 32 : Bilan énergétique au cours de la mucoviscidose chez l'adolescent (<http://metabolisme-nutrition.edimark.fr/publications/articles/mucoviscidose-aspects-nutritionnels/7606>)

On voit que le bilan énergétique des patients mucoviscidosiques est négatif car les apports énergétiques (ingesta) sont plus faibles que les pertes énergétiques (pertes digestives (liées à la malabsorption), DE repos, DE repas, DE activité physique). La balance énergétique d'un sujet sain est légèrement positive.

On constate sur ce graphique relatant la situation des adolescents mucoviscidosiques que le bilan énergétique se négative par rapport aux adolescents sains. Le nombre de kilocalories ingérées est trop faible pour les adolescents malades, or il devrait être largement supérieur à celui des adolescents sains. On remarque également une augmentation des kilocalories perdues au niveau digestif. Même au repos, la dépense énergétique des mucoviscidosiques est légèrement supérieure à la normale.

Les facteurs réduisant les ingesta sont l'anorexie, l'inconfort digestif et les régimes restrictifs qui ne sont plus appliqués aujourd'hui. L'anorexie est fréquente et peut être due à des vomissements, une toux, un encombrement bronchique, une inflammation due aux effets systémiques du TNF- α (BATTEUX et al., 2003), ou à la prise de médicaments.

L'inconfort digestif présente également plusieurs explications dont le reflux gastro-œsophagien, le retard d'évacuation gastrique, la présence de douleurs.

D'autres facteurs vont favoriser une augmentation des pertes énergétiques ou des pertes d'interface. Elles sont dues à une augmentation de la dépense énergétique qui est liée à la dégradation de la fonction respiratoire. Cette détérioration résulte de l'augmentation du travail des muscles respiratoires et de l'inflammation causée par les surinfections. Les pertes d'interface concernent l'insuffisance pancréatique exocrine (touchant 85 % des malades), l'insuffisance intestinale secondaire à une résection, et les pertes sudorales.

L'eau, le chlore et le sodium sont surtout éliminés par la sueur. Les protéines sont malabsorbées à cause de l'insuffisance pancréatique exocrine. Les lipides et les vitamines liposolubles subissent également cette malabsorption causant un état de carence et de dénutrition (ANAES, 2002). Le pancréas est un organe-clé dans l'absorption des nutriments (protides, lipides, glucides), c'est la raison pour laquelle un pancréas altéré induit de nombreuses perturbations digestives et métaboliques participant à une dégradation de l'état nutritionnel. Le pancréas présente deux fonctions sécrétrices : la sécrétion endocrine dont les cellules ne sont pas touchées par la mutation de la protéine CFTR, et la sécrétion exocrine affectée par le fonctionnement de CFTR. Cette sécrétion exocrine inclut certaines enzymes indispensables à la digestion des lipides (lipase), des protéines (protéases) et des glucides (amylase). Cette étape est nécessaire pour permettre leur absorption (BAURAIND & LEBECQUE, 2002).

Il existe plusieurs liens entre la dénutrition et la fonction pulmonaire. On sait que lorsque l'état nutritionnel se dégrade, il y a une altération de la fonction respiratoire, avec une précocité et une sévérité de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* (TOUNIAN, 2003) (BROUARD et al., 2001).

Cependant, la renutrition permet d'améliorer la fonction respiratoire, tout comme l'absence d'insuffisance pancréatique exocrine (ANAES, 2002).

L'atteinte respiratoire et les surinfections sont responsables d'une malnutrition, d'une augmentation de la dépense énergétique et d'une anorexie. La malnutrition entraîne plusieurs conséquences dont une diminution de la force des muscles respiratoires, une diminution de la sécrétion de surfactant, une diminution de la capacité à lutter contre les infections, ce qui aggrave l'insuffisance respiratoire (ANAES, 2002).

Mais la dénutrition touche bien plus de domaines et altère de nombreuses fonctions de l'organisme. Plusieurs fonctions importantes sont perturbées, comme par exemple les fonctions respiratoire, musculaire, immunitaire, réparatrice, ou encore la motricité digestive. De plus, on constate que les patients peuvent avoir un retard de croissance, notamment la croissance staturo-pondérale, la croissance pulmonaire, le développement psychomoteur et intellectuel. L'intolérance glucidique et le diabète provoquent également un ralentissement de la croissance. Les carences provoquées par la dénutrition entraînent aussi une perte de la masse osseuse responsable d'ostéoporose et d'ostéomalacie. Toutes ces complications affectent l'espérance de vie des patients (ANAES, 2002).

Il peut apparaître un cercle vicieux : la maladie aggrave la dénutrition et la dénutrition aggrave la maladie.

Afin de voir les moyens nutritionnels existants pour lutter contre la dénutrition, voyons d'abord quelles sont les origines de celle-ci.

3.1.1 Origine de la dénutrition

La dénutrition est notamment due à des manifestations digestives. L'atteinte pancréatique se manifeste, au début, par une insuffisance pancréatique exocrine. Comme nous l'avons déjà dit, c'est cette atteinte qui donne son nom à la pathologie car elle est identifiée très rapidement. Cette atteinte touche quasiment 100 % des patients homozygotes F 508 del et environ 75 % des hétérozygotes (touchés par la délétion F 508 del).

Chez les patients ne présentant pas d'insuffisance pancréatique, le pronostic global de la maladie serait meilleur (GASKIN et al., 1982). Cependant, l'expression de cette insuffisance est variable. Le plus souvent, on retrouve une diarrhée chronique et des selles graisseuses. C'est pourquoi, malgré un grand appétit, les patients présentent un amaigrissement.

Les selles graisseuses sont le résultat d'une malabsorption des graisses due à l'insuffisance pancréatique. Le pancréas étant déficient, on constate une insuffisance de sécrétion de la lipase pancréatique. Cette lipase est une enzyme du suc pancréatique qui permet l'hydrolyse des triglycérides en acides gras, en présence de sels biliaires et de colipase. Après l'action de cette lipase, les acides gras obtenus sont transportés jusqu'à l'intestin où ils pourront être absorbés par la bordure en brosse. La sécrétion des enzymes pancréatiques doit être inférieure à 10 % des valeurs normales pour induire des symptômes (stéatorrhée). La lipase pancréatique est accompagnée des phospholipases A₁ et A₂. L'hydrolyse des phospholipides alimentaires lors de la digestion est effectuée par la phospholipase A₂. En effet, 80 % des graisses ingérées sont des triglycérides, le reste se constitue de phospholipides et de cholestérol.

La sécrétion pancréatique de bicarbonates étant diminuée et le milieu gastrique étant plus acide, l'activité de la lipase résiduelle est réduite, ce qui provoque une précipitation des sels biliaires aggravant la stéatorrhée. Cette précipitation provoque une réduction de la solubilisation des lipides et donc leur malabsorption (TURCK & MICHAUD, 2001).

De la malabsorption des lipides résulte une diminution de la quantité d'acides gras passant dans la circulation, notamment des acides gras essentiels (AGE). En effet, le taux sanguin d'acide linoléique est plus bas que la normale. Une concentration d'acide linoléique plus faible est préjudiciable sur le plan diététique, mais avantageux sur le plan inflammatoire. En effet, comme nous l'avons vu dans la partie 2, la famille des acides gras oméga-6 permet la synthèse de molécules pro-inflammatoires. Or la malabsorption de ces acides gras oméga-6 diminue le nombre de ces molécules. Cependant, le pancréas n'est pas seul responsable de ces déficits.

En plus du phénomène de malabsorption des lipides, on constate également un déficit dans l'absorption des vitamines liposolubles. Pour les vitamines, la malabsorption se situe au niveau intestinal. Par exemple, pour la vitamine A, le déficit est décelable dès la naissance. En général, il s'agit plutôt d'une baisse de son transporteur : la RBP (Retinol Binding Protein). La RBP constitue un bon marqueur indirect de l'inflammation dans cette pathologie. La baisse du taux de rétinol doit toujours être interprétée en fonction de cette donnée. Il suffit en général de corriger le taux de RBP pour normaliser le taux de vitamine A, et cela sans supplémentation en rétinol (JOHN LIBBEY EUROTEXT, 2002).

L'insuffisance pancréatique exocrine touche non seulement le métabolisme des lipides, mais aussi celui des protéines et des glucides. Cependant, dans le cas des protéines et des glucides, il semble que ce soit un défaut d'apport qui intervienne dans la perturbation de ces métabolismes, plutôt qu'un défaut d'absorption (FORSTNER et al., 1980). Les glucides sont malgré tout peu touchés car le déficit en amylase pancréatique est compensé par l'amylase salivaire (enzyme appartenant au suc pancréatique qui agit sur le catabolisme des glucides à longue chaîne en scindant les liaisons osidiques) (TURCK & MICHAUD, 2001).

Dans le cas des protéines, le bilan azoté devient négatif. Cependant, ce bilan est redressé par l'alimentation qui permet de compenser les pertes. Néanmoins dans certaines formes graves, l'inflammation répétée des poumons provoque une protéolyse musculaire (BARACOS et al., 1983).

La dénutrition chez les patients mucoviscidosiques nécessite l'établissement d'un bilan énergétique afin de comprendre d'où proviennent les pertes et quels sont les apports nécessaires au rétablissement de la balance énergétique devenue négative. En effet, il est très important que les apports correspondent aux dépenses énergétiques sinon le patient peut vite se retrouver en dénutrition. Or nous venons de voir que l'état de dénutrition joue sur l'aggravation de l'insuffisance respiratoire.

3.1.2 Le bilan énergétique

3.1.2.1 La dépense énergétique de repos

Chez les patients mucoviscidosiques, on constate que la malnutrition provoque des altérations au niveau des courbes de poids et de taille. Pour que les patients souffrant de mucoviscidose puissent avoir une courbe de poids normale, il faut que leurs apports soient augmentés par rapport aux apports recommandés pour une personne saine, en fonction de l'âge. L'apport calorique chez les mucoviscidosiques doit être augmenté afin d'atteindre 130 % de la ration calorique normale. En effet, malgré un contrôle satisfaisant des troubles digestifs, il reste le problème des dépenses énergétiques (PARSON et al., 1986).

Le lien entre l'augmentation de la dépense énergétique de repos (DER) et la dégradation de l'état nutritionnel est bien établi et difficilement discutable.

La DER correspond à une partie de la dépense énergétique totale (DET). Cette dernière résulte des dépenses nécessaires à l'entretien des activités vitales, au travail musculaire, à la thermorégulation, à l'acte alimentaire et aux activités liées à la croissance et à l'activité physique.

En dehors de toute infection, notamment pulmonaire, les dépenses énergétiques de repos des malades sont comprises entre 95 et 153 % selon le sexe et l'âge, soit une moyenne de 120 % (VAISMAN et al., 1987). Ces résultats sont obtenus par calorimétrie externe. Ces résultats ne se confirment pas sur 24 heures à cause de la réduction de l'activité physique des patients pendant la nuit.

Dans le cas où le patient présente une infection traitée par antibiothérapie, les résultats sont contradictoires. En effet, soit la dépense énergétique est réduite de 10 % entre le début et la fin de l'antibiothérapie, soit elle est stable (MORTON et al., 1988).

Cependant, les besoins caloriques sont fortement augmentés dans des pathologies telles que la BPCO. C'est pourquoi, il semble que l'évolution de l'infection pulmonaire ait des conséquences sur les dépenses énergétiques, notamment à cause de l'augmentation du travail respiratoire (AGUILANIU, 1988) (PENCHARZ et al., 1986). Dans le cas de la mucoviscidose, la gravité de l'état respiratoire fait également augmenter les dépenses énergétiques (HOLT et al., 1985) (ASKANAZI et al., 1982).

Ce phénomène est encore accentué lorsque la capacité respiratoire, le débit expiratoire forcé et le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) sont entre 25 et 75 % en dessous de la normale. Le VEMS correspond au volume d'air expiré pendant la première seconde d'une expiration dite « forcée », suite à une inspiration profonde. Les patients ayant ces complications ont une DER nettement supérieure à ceux dont la fonction respiratoire est normale (VAISMAN et al., 1987) (figure 33). Les perturbations de la DER semblent être respiratoires et sont étroitement liées à la baisse de la fonction pulmonaire et au taux de polynucléaires circulants, témoin du degré d'infection pulmonaire.

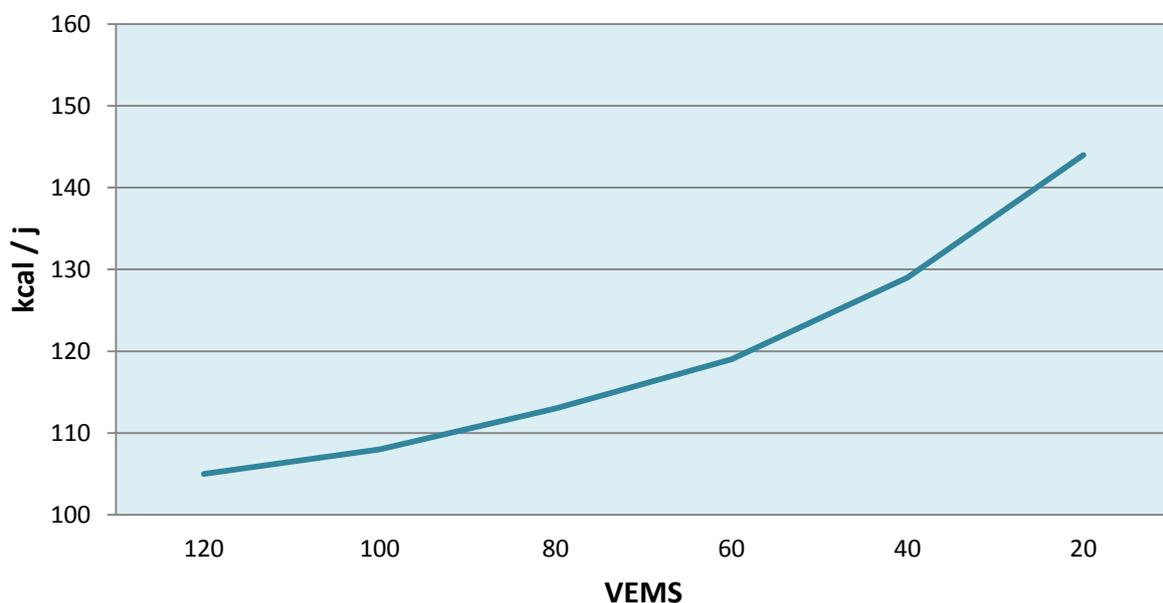


Figure 33 : Accroissement de la DER (en % des valeurs attendues) en fonction de la dégradation du VEMS (en % des valeurs théoriques) chez des enfants atteints de mucoviscidose (<http://metabolisme-nutrition.edimark.fr/publications/articles/mucoviscidose-aspects-nutritionnels/7606>)

L'accroissement de la dépense énergétique de repos est inversement corrélé (relation curvilinéaire) à l'altération de la fonction respiratoire. Celle-ci semble apparaître pour des valeurs de VEMS inférieures à 85 % de la normale. Plus la fonction respiratoire diminue, plus la dépense énergétique augmente.

Lors des surinfections pulmonaires et lorsque la fonction pulmonaire s'altère, la DER et le coût énergétique de l'activité physique augmentent. Néanmoins l'activité physique elle-même peut alors diminuer, entraînant une diminution de la dépense énergétique qui lui est propre. Ainsi, l'augmentation de la dépense énergétique de repos n'implique pas obligatoirement l'augmentation de la dépense énergétique totale (TURCK et al., 2003a) (ROULLET – RENOLEAU, 2003).

Quoi qu'il en soit, avec l'aggravation de l'atteinte pulmonaire, la compensation de l'augmentation de la DER devient de plus en plus difficile à obtenir et la balance énergétique se négative conduisant à la malnutrition. La balance énergétique devient négative non seulement par augmentation de la DER mais aussi par différents types de pertes énergétiques.

3.1.2.2 Les pertes énergétiques

Comme nous l'avons déjà vu précédemment dans l'origine de la dénutrition, ce sont les sphères digestive et pulmonaire qui sont en grande partie responsables des pertes et de la malabsorption qui existent dans la mucoviscidose.

L'insuffisance pancréatique exocrine est la principale cause des pertes énergétiques et protéiques. Elle apparaît en cas de destruction d'au moins 90 % des glandes exocrines du pancréas produisant le suc pancréatique. La stéatorrhée et la créatorrhée sont les signes cliniques les plus importants.

En effet, plus de 70 % des graisses et près de 50 % des protéines ingérées sont retrouvées dans les selles, en l'absence de traitement par des extraits pancréatiques (ANTHONY et al., 1999). Nous avons déjà vu que la stéatorrhée s'accompagne d'une malabsorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K), de certains oligoéléments (zinc, fer) et des acides gras essentiels.

On constate également chez les patients porteurs d'une insuffisance pancréatique exocrine, des troubles de la glycorégulation qui sont propres à ce type d'insuffisance (ROLON et al., 2001). L'allongement de l'espérance de vie est responsable d'une augmentation de la fréquence de ces troubles. La glycosurie, au stade du diabète, contribue à l'aggravation des pertes énergétiques. De plus, le diabète favorise la protéolyse mais le traitement par l'insuline pourrait la réduire.

Les pertes d'origine pulmonaire sont liées à l'insuffisance respiratoire et aux infections broncho-pulmonaires (ANAES, 2002). En effet, l'expectoration qui résulte de ces infections entraîne une perte énergétique et protéique difficile à chiffrer. Néanmoins, l'expectoration est déglutie et partiellement digérée permettant ainsi une économie d'énergie et d'azote par un phénomène de recyclage (SINAASAPPEL et al., 2002) (TURCK et al., 2003a) (TURCK, 2003b).

Les pertes d'origines pulmonaires pourraient représenter de 1 à 3 % des dépenses énergétiques totales au cours de l'exacerbation de l'inflammation broncho-pulmonaire.

Pour pouvoir pallier à ces pertes, il est nécessaire que les apports énergétiques soient suffisants. Or la balance énergétique se négative dans la mucoviscidose, ce qui laisse penser que ce sont peut-être les apports qui sont insuffisants pour combler le déficit énergétique dû aux différentes pertes.

3.1.2.3 Les apports énergétiques

Lorsque les apports nutritionnels sont normaux mais que les besoins énergétiques et les pertes digestives augmentent alors ces apports deviennent insuffisants. Cela a une influence sur le phénomène de malnutrition retrouvé dans la mucoviscidose.

Lorsqu'il y a une infection pulmonaire avec des phases de poussée, il y a souvent une anorexie associée. Les quantités ingérées ne sont que de 80 % des apports recommandés pour des enfants de même âge (CHASE et al., 1979). Il y a quelques années, on recommandait à ces enfants un régime sans graisse, ce qui accentuait encore les insuffisances d'apport.

Aujourd'hui, les patients mucoviscidosiques doivent avoir des apports énergétiques équivalant à 130 % des besoins théoriques d'un sujet normal ayant le même âge (COMITE DE NUTRITION DE LA SOCIETE FRANCAISE DE PEDIATRIE, 1991). Cependant les régimes pauvres en graisse étaient nécessaires auparavant car les enzymes pancréatiques étaient fortement atténués par les sucs gastriques.

Or, aujourd'hui, les enzymes sont gastro-protégés (ou gastro-résistants), donc ils conservent leur propriété ce qui permet de changer le plan diététique des patients mucoviscidosiques. En effet, les gélules contenant ces enzymes sont recouvertes d'un enrobage constitué de substances ne se dissolvant pas en milieu acide (estomac) mais dont la solubilité augmente avec l'augmentation du pH.

Chez le nourrisson et le jeune enfant, les besoins sont généralement couverts par une augmentation naturelle de l'appétit, en dehors de toute surinfection bronchique ou d'atteinte respiratoire inflammatoire patente.

Cependant les ingesta peuvent devenir insuffisants dans les cas de surinfection respiratoire chronique (à *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*). En effet, la toux et l'expectoration provoquent une diminution des ingesta, par la sensation de dégoût qu'ils apportent. D'autres paramètres influent également sur les quantités ingérées tels que les douleurs abdominales et les troubles du comportement alimentaire (anorexie dépressive ou mentale, ou des crises de boulimie) (ANTHONY et al., 1999).

En temps normal, les apports devraient croître avec la sévérité de la maladie. Mais les apports énergétiques élevés (130 %) sont souvent impossibles à atteindre par les malades à un stade évolué de l'infection.

Le calcul des apports énergétiques, ainsi que celui des pertes, permet de savoir de quel côté penche la balance.

Vu que dans la mucoviscidose, la balance se trouve plutôt dans le négatif, on constate que la dénutrition est difficile à combattre. Cette balance permet malgré tout de savoir dans quel état nutritionnel se trouve le patient.

3.1.2.4 Balance énergétique

La balance énergétique est calculée par la différence entre les entrées et les sorties énergétiques. Ce calcul fait partie de l'évaluation de l'état nutritionnel (TOUNIAN, 2003). Il est réalisé à l'hôpital par le diététicien lorsque le patient vient pour sa consultation mensuelle.

Les apports énergétiques sont les ingesta (si alimentation orale) dont la quantification est difficile (TOUNIAN, 2003) (TURCK, 2003b). Afin de recueillir les informations nécessaires à la quantification, il faut pratiquer un interrogatoire alimentaire portant sur une semaine et consulter le journal diététique établi par le patient sur 3 à 7 jours.

Les sorties, quant à elles, correspondent aux pertes énergétiques, à la dépense énergétique totale et au coût énergétique de la croissance (TURCK, 2003b) (ANAES, 2002) (TURCK et al., 2003a).

La DET est la somme de la DER (50 – 60 % de la DET), de la dépense énergétique liée à l'activité physique (30 – 40 % de la DET) et de la thermogenèse induite par l'alimentation et la thermorégulation (5 – 8 % de la DET) (TURCK, 2003b).

Les dépenses énergétiques journalières sont évaluées à partir de formules spécialement développées pour la mucoviscidose. Ces évaluations sont effectuées en dehors de toute surinfection pulmonaire, en tenant compte de la gravité de l'atteinte pulmonaire et du niveau d'activité physique. Cependant, le but de cette partie n'est pas d'énumérer toutes les évaluations que doit faire le patient, mais d'avoir une idée sur ses dépenses énergétiques et ses apports, afin de pouvoir lui proposer un plan nutritionnel intéressant. C'est d'ailleurs dans le chapitre suivant que nous trouverons les facteurs les plus importants pour définir l'état de dénutrition d'un patient et améliorer son état inflammatoire.

3.1.3 Evaluation de la dénutrition

Depuis quelques années, de nombreuses publications font état de la malnutrition dans la mucoviscidose. En effet, y sont décrits des retards de poids et de taille apparaissant de plus en plus communément et touchant préférentiellement les filles (SPROUL & HUANG, 1964) (SHWACHMAN et al., 1977).

L'incidence de l'état nutritionnel chez les enfants mucoviscidosiques est très variable. Les études effectuées sur les complications dues à l'état de malnutrition donnaient des valeurs très différentes en fonction de l'âge, des thérapeutiques, de la gravité de la maladie. C'est pourquoi les résultats obtenus sont peu significatifs et ne peuvent être extrapolés.

Cependant, il est fort probable que l'état de malnutrition soit toujours présent, même à l'état latent, et dans toutes les formes cliniques de la pathologie. Cet état s'avère être plus grave lorsque des facteurs tels que les infections pulmonaires et l'insuffisance respiratoire entrent en jeu. De plus, on sait à présent que l'état nutritionnel des enfants atteints de mucoviscidose est un facteur pronostic important dans l'évolution clinique de la maladie.

Lors de chaque consultation, l'état nutritionnel des enfants est apprécié par des valeurs telles que le poids, la taille, ou encore le périmètre crânien chez les enfants très jeunes. Ces paramètres sont de bons indicateurs de l'état nutritionnel des enfants qui présentent des risques de malnutrition lorsque ces paramètres, surtout le poids, se retrouvent inférieurs à 85 - 90 % des valeurs normales (SOUTTER et al., 1986). Un enfant est considéré comme dénutri si (RAMSEY et al., 1992) :

- Indice poids / taille < 85 % du poids et de la taille normale pour l'âge
- Perte de poids pendant plus de 2 mois et / ou absence de prise de poids pendant 3 mois pour les enfants < 5 ans et pendant 6 mois pour les sujets > 5 ans

Les valeurs que sont le poids et la taille peuvent être également appréciées par le pharmacien lors d'une visite à l'officine. En effet, il serait peut-être intéressant qu'entre les consultations médicales des patients, et notamment des enfants, le pharmacien puisse tenir un dossier pour le patient. En effet, si entre deux consultations le poids ou la taille de l'enfant présente de trop fortes variations à la hausse ou à la baisse, le pharmacien pourrait prévenir le médecin référent. Ce système pourrait permettre aux parents d'avoir un point de repère et de savoir qu'ils peuvent compter sur un service de proximité représenté par la pharmacie. Le pharmacien pourrait travailler de concert avec le médecin et ainsi s'investir davantage dans cette pathologie.

Il existe d'autres valeurs qui permettent d'évaluer plus finement les variations de masses grasses et maigres et dont on peut calculer le pourcentage respectif. Ces valeurs sont la mesure des plis cutanés, le périmètre brachial et les données anthropométriques.

Des études, utilisant du deutérium dilué sur des patients sains et des patients malades, révèlent que la réduction porte à part égale sur la masse grasse et sur la masse maigre chez les patients mucoviscidosiques (NEWBY et al., 1990).

Une autre technique rapide et non invasive, permettant l'appréciation de la composition corporelle est l'impédancemétrie. L'impédancemétrie bioélectrique repose sur le principe que la masse maigre, du fait des électrolytes dissous dans l'eau, est un très bon conducteur d'électricité, bien meilleur que le tissu grasseux. En pratique, un courant alternatif mono-fréquence (50 kHz), de faible intensité (100 mA), passe entre 4 électrodes de surface placées aux pieds et aux mains du patient. Ce courant génère une résistance et une réactance qui permettent d'estimer la masse non grasse et l'eau totale du corps. On considère qu'il existe une déplétion de la masse non grasse lorsque que cette valeur est < 25 % percentile ou < 17 kg / m²chez l'homme ou 15 kg / m²chez la femme (CEP, 2009).

Les contrôles biologiques ne deviennent nécessaires que lorsque l'état nutritionnel se détériore et que les autres paramètres vus précédemment ne sont plus dans les limites physiologiques.

Dans la mucoviscidose, on peut constater deux phases dans l'évolution de l'état nutritionnel. La première phase concerne l'enfance, l'adolescence et parfois le jeune adulte. Les symptômes respiratoires sont modérés, l'orexie est normale voire légèrement augmentée. Ceci permet un développement staturo-pondéral normal et un état nutritionnel correct. La seconde phase, pouvant survenir ou non, est caractérisée par l'apparition d'une anorexie plus ou moins grave. C'est pendant cette phase que se développent les surinfections pulmonaires et les troubles respiratoires.

Les travaux effectués sur l'étude de la dénutrition dans la mucoviscidose, pour la plupart, ne permettent de repérer que les patients déjà atteints de dénutrition. Même s'il est important et essentiel de dépister les patients déjà dénutris, il est impératif de pouvoir dépister ceux qui risquent de l'être. C'est pourquoi il est nécessaire d'utiliser un score pour quantifier la dénutrition, et permettre d'instaurer une assistance nutritionnelle préventive.

Après avoir traité les différentes caractéristiques de la dénutrition, nous allons à présent pouvoir établir un plan de prise en charge nutritionnelle en fonction de l'âge, de l'activité et des besoins du patient. Cette prise en charge représente une partie du traitement de la mucoviscidose, au même titre que la kinésithérapie par exemple.

3.2 La prise en charge nutritionnelle

Toute prise en charge nutritionnelle commence par une enquête alimentaire réalisée par un diététicien. Celle-ci lui permet de définir si les apports énergétiques sont suffisants et bien équilibrés par rapport à la pathologie. Avant de parler des besoins des patients malades, voyons quels sont ceux des sujets sains.

3.2.1 Les besoins énergétiques chez le sujet sain

On définit la notion de besoin comme « la plus faible quantité d'énergie ou d'un nutriment déterminé, permettant de maintenir les fonctions physiologiques, la croissance et l'état de santé normal ». Cependant, ces besoins sont très variables d'une personne à l'autre (figure 34).

Le niveau de variabilité interindividuelle ne peut pas être défini avec certitude, mais avec une valeur d'écart-type estimée à 15 %. Il est possible de donner des valeurs maximales et minimales sur les besoins des individus sains.

Les besoins énergétiques les plus élevés se trouvent aux environs de 130 % et les plus faibles sont proches de 70 % pour des personnes saines.

Grâce aux calculs effectués, le terme d'apport nutritionnel conseillé (ANC) a été introduit en France pour définir le besoin nutritionnel moyen augmenté de deux écarts-types. La valeur ainsi définie permet de répondre aux besoins de 97,5 % de la population dite « normale ».

Il existe des tables pour déterminer les ANC à partir du métabolisme de base, correspondant à la DER obtenue à l'aide d'une équation basée sur le poids, la taille, l'âge et le sexe, et en multipliant celle-ci par le Niveau d'Activité Physique (NAP = 1,4 pour une activité faible, 1,6 pour une activité moyenne, 1,8 pour une activité forte, ou 2,0 quand l'activité physique est intense). Ainsi la dépense énergétique totale sur 24 heures (DET) est égale à $DER \times NAP$.

Ces ANC permettent de définir quels sont les besoins dans les trois principales familles de nutriments : protides, glucides et lipides.

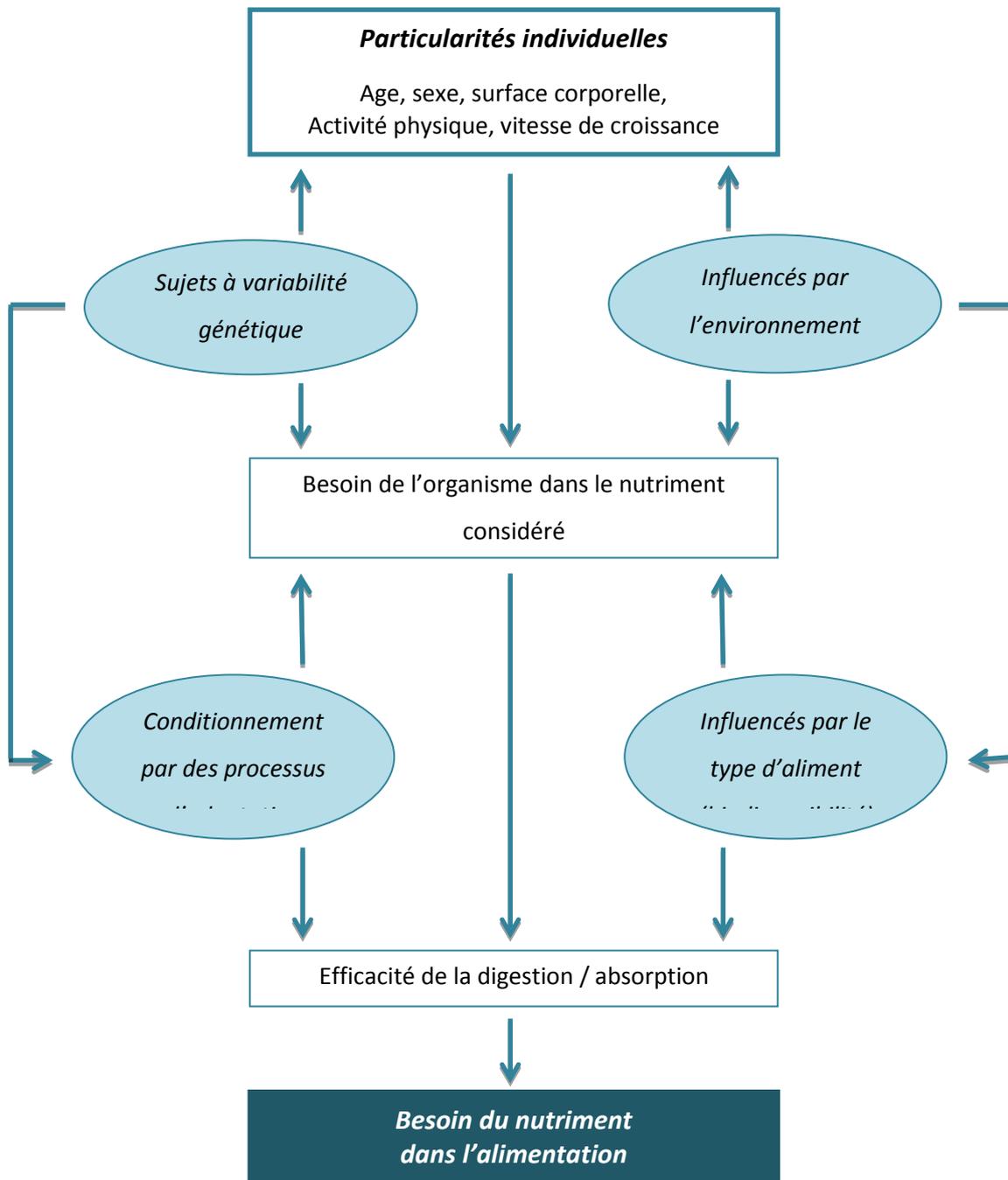


Figure 34 : Schéma explicatif de la variabilité des besoins (VIDAILHET, 2002)

Les besoins nutritionnels de l'organisme sont très variables d'un individu à l'autre. Ils dépendent de l'alimentation reçue mais également des différentes variations environnementale et génétique.

Les besoins en protéines doivent représenter 10 à 12 % de la ration énergétique quotidienne. L'ANC en protéines chez l'adulte doit être de 0,8 g / kg / jour. Tout en sachant que l'apport minimal sécuritaire est de 0,75 g / kg / jour pour des protéines de bonne qualité, mais augmente lorsqu'il s'agit de protéines végétales et passe alors à 1 g / kg / jour. L'apport en énergie d'1 gramme de protides correspond à 4 kilocalories (kcal) (SNFGE, 2009).

Les besoins en glucides représentent à eux seuls entre 50 et 55 % de la ration énergétique quotidienne, ce qui correspond à environ 150 g / jour au minimum. Néanmoins dans les glucides, on distingue les sucres simples (sucre de table, pâtisseries...) et les sucres complexes (pâtes, riz...). Les sucres simples ne doivent pas dépasser 1 / 5 de la ration quotidienne. Il faut noter qu'1 gramme de glucides fournit autant d'énergie qu'1 gramme de protéines, soit 4 kcal (SNFGE, 2009).

Les besoins en lipides sont de l'ordre de 30 à 35 % de la ration calorique journalière. Les lipides ont un apport énergétique plus élevé que les protides et les glucides. En effet, 1 gramme de lipides correspond à 9 kcal. Il existe plusieurs types de lipides qui sont les acides gras saturés (AGS), les acides gras mono-insaturés (AGMI) et les acides gras poly-insaturés (AGPI).

Certains acides gras polyinsaturés ne peuvent pas être synthétisés de manière suffisante par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation, ce sont notamment des lipides d'origine végétale. Ces acides gras dits essentiels sont l'acide linoléique et l'acide α -linoléique (SNFGE, 2009). Nous avons déjà évoqué l'acide linoléique en tant que précurseur de l'acide arachidonique et des molécules pro-inflammatoires.

L'apport minimum en acide linoléique (précurseur des oméga-6) est, chez l'adulte, d'environ 3 g / jour, soit 1 % de la ration énergétique totale. L'apport optimal est 3 à 5 % de la ration énergétique. L'apport recommandé en acide α -linoléique (précurseur des oméga-3) est de 0,5 à 1 % de la ration énergétique. Le ratio oméga-6 / oméga-3 doit être proche de 5, voire entre 5 et 10 chez le nouveau-né.

Nous allons porter notre attention sur l'alimentation du sujet malade dans le chapitre suivant. Après avoir évalué les besoins alimentaires des personnes saines, il est important de pouvoir les comparer avec les besoins de patients atteints de mucoviscidose afin de savoir quels compléments devront leur être apportés.

3.2.2 Alimentation quotidienne du sujet malade

Chez les mucoviscidosiques, l'alimentation quotidienne doit permettre d'avoir des apports énergétiques supérieurs de 20 à 30 % par rapport à la norme pour l'âge (COMITE DE NUTRITION DE LA SOCIETE FRANCAISE DE PEDIATRIE, 1991). Malgré tout, le régime doit être le plus naturel possible, avec la continuité de l'allaitement maternel pour les nourrissons, et la consommation de graisses et de laitages pour les enfants. Néanmoins on adaptera la quantité d'enzymes pancréatiques à la consommation de lipides (LENAERTS et al., 1988).

En ce qui concerne les macronutriments, les apports azotés doivent être de 2 à 2,5 grammes de protéines pour 100 kcal afin de s'adapter à l'apport énergétique demandé pour ces patients.

Les apports en lipides doivent être composés d'acides gras polyinsaturés en quantité suffisante. Les quantités nécessaires sont de 5 à 10 % d'acide linoléique et 1,5 à 2,5 % d'acide α -linoléique par rapport à l'énergie totale. Les acides gras essentiels sont contenus dans les huiles végétales (tournesol, maïs, pépins de raisin).

D'autres apports, tels que le chlorure de sodium, doivent constamment être adaptés en fonction des variations pathologiques, mais en moyenne pour le même âge, on conseille d'augmenter la consommation de 3 mmol / kg / jour, soit 69 mg / kg / jour. On peut aussi apporter des oligo-éléments comme le zinc, le fer, le sélénium selon les résultats biologiques.

Contrairement aux nutriments, dès que le diagnostic établit que le patient est atteint de mucoviscidose, il est immédiatement et systématiquement prescrit une supplémentation en vitamines liposolubles D, E (à partir de l'âge de 2 mois) et parfois en vitamine A car souvent il s'agit d'une diminution du transporteur RBP. Pour la vitamine K, la supplémentation n'est nécessaire que dans la première année de vie et se fait de manière systématique chez tous les nourrissons recevant un allaitement maternel. Elle n'est donc pas spécifique de la pathologie.

La supplémentation est en général de 5000 UI pour la vitamine A, de 1000 UI pour la vitamine D et au minimum de 200 UI pour la vitamine E. La vitamine K est reçue à hauteur de 10 mg une à deux fois par mois pendant un an, puis elle est prescrite seulement s'il y a des signes de carence (COMITE DE NUTRITION DE LA SOCIETE FRANCAISE DE PEDIATRIE, 1991).

Chez les personnes malades, comme chez les personnes saines, les besoins alimentaires en macronutriments et en micronutriments varient en fonction de l'âge. Nous allons voir qu'à certains moments, l'organisme arrive à s'autoréguler mais bien souvent il est nécessaire de l'aider en lui apportant ce dont il a besoin.

3.2.2.1 Alimentation selon l'âge

Nourrissons et enfants :

Les nourrissons ont la capacité d'adapter leurs ingesta à leurs besoins, c'est pourquoi il ne faut pas limiter la demande.

En ce qui concerne l'alimentation des nouveau-nés et des nourrissons sains, l'allaitement maternel est grandement conseillé (MUNCK et al., 2001) (TURCK et al., 2003a) (SARLES, 2003). Les avantages du lait maternel sont avérés pour tous les enfants, sains et mucoviscidosiques. En effet, il est très riche en acides gras essentiels et sa composition en nutriments est optimale. Il contient de nombreux facteurs tels que des enzymes favorisant la digestion et des hormones de croissance, des immunoglobulines et des cytokines qui augmentent la réponse immunitaire. Il est aussi efficace pour lutter contre la diarrhée (ANAES, 2002) (KOLETZKO& REINHARDT, 2001) (SARLES, 2003).

En cas de mucoviscidose avec insuffisance pancréatique exocrine, la nutrition par le lait maternel permet à l'enfant de digérer les lipides car il contient des enzymes tels que l'amylase et la lipase (SARLES, 2003) (ANAES, 2002). Malgré tout, il a une trop faible teneur en sodium et en protéines pour les nourrissons malades (MUNCK et al., 2001) (SARLES, 2003) (ANAES, 2002). C'est pourquoi chez ces nourrissons il faut chercher une hypo-protidémie et un déficit sodé qui peut être corrigé par l'ingestion de soluté de réhydratation orale.

Les nourrissons mucoviscidosiques ayant été allaités présentent une prise de poids et une croissance normales vers l'âge d'un an (SINAASAPPEL et al., 2002).

La diversification alimentaire des nourrissons atteints de mucoviscidose est identique à celle des autres nourrissons et commence vers le 5^{ème} – 6^{ème} mois, mais elle nécessite une consultation diététique (ANAES, 2002) (SARLES, 2003).

Le diététicien pourra orienter les habitudes alimentaires vers des produits à haute valeur énergétique, c'est-à-dire riches en glucides et en lipides (ANAES, 2002). Ce régime particulier nécessite des apports en sel et en vitamines liposolubles plus importants.

Adolescents :

Les besoins nutritionnels des adolescents mucoviscidosiques sont d'autant plus grands que leur croissance continue et que les infections pulmonaires sont fréquentes à cette période (MUNCK et al.,2001).

De plus, l'adolescent présentant des carences peut observer un ralentissement de son développement pubertaire et une augmentation des infections pulmonaires (MUNCK et al., 2001).

A cet âge, chez les patients mucoviscidosiques, il faut apporter une collation supplémentaire pour être sûr d'atteindre un apport calorique compris entre 3500 et 4000 kcal / jour (TURCK et al., 2003a), alors qu'un adolescent sain doit recevoir un apport moyen de 2700 kcal / jour pour couvrir ses besoins.

Cette augmentation des apports ne concerne pas uniquement les aliments solides, elle s'applique également aux apports hydriques.

3.2.2.2 Hydratation

En fonction de l'âge de la personne, les apports hydriques sont différents. Ils sont inversement proportionnels à l'âge.

Chez un adulte sain vivant en climat tempéré comme la France, et ayant une activité physique moyenne, les apports hydriques conseillés sont de 25 à 35 mL / kg / jour soit environ 1 litre pour 1000 kcal ingérées, sachant qu'un adulte consomme entre 2000 et 2400 kcal / jour.

L'évaluation des besoins doit tenir compte des conditions dans lesquelles vit le sujet, de son activité physique, de son âge (les besoins en eau du nourrisson sont proportionnellement 2 à 3 fois plus élevés que ceux de l'adulte) (SNFGE, 2009).

En effet, les apports hydriques conseillés sont plus importants dans les premiers mois de la vie :

- Entre 0 et 3 mois, il faut 150 ml / kg / jour
- Entre 3 et 6 mois, il faut 125 ml / kg / jour
- Entre 6 et 12 mois, il faut 100 ml / kg / jour

Les besoins en eau sont liés aux besoins en sodium. En effet, les deux sont éliminés de manière concomitante au niveau rénal. Les pertes normales quotidiennes sont d'environ 2 500 mL / jour réparties en 1500 mL d'urines + 100 mL dans les selles + 900 mL de pertes insensibles (sudation, perspirations cutanée et pulmonaire) (SNFGE, 2009).

En ce qui concerne les nourrissons et les enfants mucoviscidosiques, leurs besoins en sodium sont plus grands que pour les autres enfants. Ceci est vrai en cas de diarrhée, lors de l'utilisation d'hydrolysats de protéines, en cas de fièvre ou de forte chaleur entraînant une sudation importante, ou lors de l'allaitement maternel (KOLETZKO & REINHARDT, 2001) (MUNCK et al., 2001) (SARLES, 2003).

3.2.2.3 Enrichissement de l'alimentation

Il existe plusieurs cas pour lesquels un enrichissement de l'alimentation devient nécessaire. C'est le cas des enfants qui n'arrivent plus à adapter leurs ingesta à leurs besoins, ou encore s'il y a une insuffisance pancréatique exocrine, ou une surinfection pulmonaire chronique, ou s'il faut rattraper la croissance suite à un diagnostic tardif.

L'augmentation des apports peut être obtenue par un enrichissement initial de l'alimentation et une supplémentation à l'aide de compléments nutritionnels oraux, et le cas échéant la mise en place d'une assistance nutritionnelle.

Des études ont été faites sur deux groupes de patients : un groupe de Canadiens et un groupe de Nord-américains. Les résultats obtenus ont été meilleurs chez les Canadiens pour qui la médiane de survie était de 30 ans contre 21 ans pour les Nord-américains (COREY et al., 1988). La différence entre les deux groupes était le type d'alimentation. Les Canadiens ont reçu une alimentation hypercalorique et riche en lipides, alors que les Nord-américains ont reçu une alimentation normo calorique et pauvre en lipides. Cette étude est ancienne et a été effectuée à une époque où un régime restrictif en graisses était appliqué par absence d'extraits pancréatiques gastro-protégés.

Des constatations du même ordre ont pu être faites en ce qui concerne la relation entre la malnutrition, l'atteinte pulmonaire et une vie plus courte (KRAEMER et al., 1978). C'est pourquoi dans une pathologie telle que la mucoviscidose, la prise en charge diététique ne doit pas seulement être envisagée mais doit être systématiquement appliquée. Plus cette prise en charge sera précoce et plus l'assistance nutritionnelle pourra être tardive.

3.2.3 Prise en charge nutritionnelle

La prise en charge nutritionnelle doit s'envisager à toutes les périodes de la vie, aussi bien en période néonatale, que chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte.

Dans tous les cas, cette prise en charge, complémentaire des autres volets de la thérapeutique, repose sur les résultats des bilans cliniques, du contrôle des marqueurs biologiques, protéiques, lipidiques, minéraux et vitaminiques, et de la détermination du degré d'insuffisance pancréatique.

Plusieurs hypothèses ont été proposées concernant la prise en charge nutritionnelle. Comme nous l'avons vu précédemment, certains privilégient l'allaitement maternel et d'autres parents choisissent une alimentation lactée artificielle (MARCUS et al., 1991). Dans les deux cas, des suppléments, aussi bien protéiques, minérales, que vitaminiques, ou énergétiques, sont nécessaires. Elles sont accompagnées d'extraits pancréatiques à hauteur de 1000 à 2000 UI de lipase pour 120 mL (RAMSEY et al., 1992). La conférence de consensus de 1992 ajoute que les préparations artificielles, quand elles sont bien tolérées et efficaces, devraient être poursuivies après l'âge d'1 an, si possible jusqu'à 2 ans, complétées à partir de 5 à 6 mois par une alimentation diversifiée (RAMSEY et al., 1992).

Cependant, d'autres auteurs prennent en compte les anomalies biologiques néonatales. Ces anomalies sont la diminution de la concentration plasmatique de vitamine E, ainsi que celle du rétinol. Chez environ 60 % des nouveau-nés, le taux de vitamine E est en-dessous de 12 $\mu\text{mol} / \text{L}$.

D'autres anomalies touchent le profil des acides gras essentiels (AGE) avec une élévation du rapport acide dihomog-linoléique / acide arachidonique (indicateur de la carence en AGE ne devant pas dépasser 20 %) chez 27 à 50 % des enfants. C'est pourquoi, chez ces enfants, on peut choisir d'utiliser une formule lactée prédigérée et enrichie en triglycérides à chaînes moyennes et en huiles végétales donc en acides gras essentiels (MARCUS et al., 1991) (FERANCHAK et al., 1999).

La préparation Cystilac® est formulée spécifiquement pour les nouveau-nés et les nourrissons atteints de mucoviscidose et peut représenter un exemple d'alimentation jusqu'à 24 mois. Afin de prolonger le bénéfice du dépistage nutritionnel, il est judicieux de conseiller l'utilisation d'une préparation dont la valeur énergétique est augmentée, plus riche en acides gras essentiels et en triglycérides à chaînes moyennes, contenant des protéines hydrolysées et des apports supérieurs en vitamines, sodium et oligoéléments. Cystilac® a montré son intérêt à être utilisé à partir du dépistage néonatal car il permet un gain staturo-pondéral sans administration concomitante d'extraits pancréatiques (VAN EGMOND et al., 1996) (FARRELL et al., 1997) (DUHAMEL et al., 2000).

Cependant l'utilisation de cette préparation a été abandonnée. De plus, depuis le 1^{er} mai 2010, il est déremboursé. En effet, selon le site « Vaincre la mucoviscidose » : « Les professionnels contactés indiquent que dans la majorité des cas, le lait maternel et les laits pour nourrissons peuvent être utilisés en adjonction avec les extraits pancréatiques. »

L'étude nord-américaine réalisée en 1998 sur 13 116 enfants mucoviscidosiques a confirmé l'impact important de la malnutrition sur le poids ou la taille (LAI et al., 1998). Le déficit persiste chez 20 % de l'ensemble des adolescents de ce groupe, et il est lié, à cet âge, à la sévérité de la pathologie pulmonaire. De plus, à cette période de la vie, les besoins énergétiques augmentent à cause du développement pubertaire. Ce phénomène est d'autant plus vrai chez les porteurs homozygotes de la mutation F 508 del (LAI et al., 1998).

Cependant, malgré la prise d'extraits pancréatiques, qui a permis aux mucoviscidosiques d'avoir un régime alimentaire proche de celui des individus sains, certains conseils diététiques restent particulièrement indispensables pour les adolescents (LAI et al., 1998) (TOMEZSKO et al., 1994).

En effet, le lien entre l'état nutritionnel et le pronostic de la maladie a été clairement établi. Un bon état nutritionnel participe à protéger le poumon et limiter la dégradation des fonctions respiratoires (BENTUR et al., 1996) (HART et al., 2004).

Si malgré tout, le poids stagne ou chute en raison d'une diminution des apports énergétiques par cause d'infections pulmonaires répétées, il faut penser à une assistance nutritionnelle. Celle-ci peut être une assistance orale, ou par sonde naso-gastrique, ou par gastrostomie, ou même une nutrition parentérale. L'efficacité de cette assistance, permettant un gain de poids sur le court terme, est confirmée dans la méta-analyse rapportée par JELALIAN (JELALIAN et al., 1998).

La surveillance clinique des patients se fait 4 à 6 fois par an pour pouvoir définir l'indication, le type, le moment et la durée de cette assistance, organisée dans la grande majorité des situations au domicile familial, de préférence pendant les 9 à 12 heures de nuit afin de ménager la scolarité ou l'activité professionnelle (DUHAMEL, 2000).

Lors de la prise en charge nutritionnelle, les patients reçoivent des suppléments en vitamines et en acides gras essentiels que ce soit par l'intermédiaire d'une alimentation enrichie ou par la prise de compléments alimentaires. Cependant quels sont ces vitamines et acides gras dont on parle tant ? Et quels sont leurs rôles ? Y a-t-il un lien entre leur carence et l'aggravation de la maladie ? Est-ce que carence rime avec augmentation de l'inflammation ? Avant de présenter ces acteurs et leurs rôles, nous allons tenter de savoir pourquoi ils ne sont présents qu'en quantité infime dans l'organisme au cours de cette pathologie.

3.3 Vitamines et acides gras essentiels

3.3.1 Les carences

3.3.1.1 La carence en acides gras essentiels

Les acides gras essentiels sont constitués, entre autres, par les acides gras polyinsaturés oméga-6 et oméga-3. C'est sur ces deux familles que nous allons porter notre attention au cours des prochains chapitres. Avant de les découvrir, voyons ce que l'on sait de leur carence.

Cette carence est retrouvée chez 70 à 80 % des malades (ROSENFUND & VASSALO, 1974). La carence se manifeste par une diminution du taux d'acide linoléique (AGPI) et une augmentation simultanée des acides oléique et palmitoléique (AGMI). Ces derniers se trouvent dans toutes les fractions lipidiques (membranaires, érythrocytaires, plasmatiques, plaquettaires ...). Comme nous l'avons décrit précédemment, l'acide linoléique est un des composants des phospholipides membranaires. Or s'il n'est pas présent en quantité suffisante, la fluidité et la perméabilité des membranes épithéliales pourraient être perturbées (CHASE et al., 1980).

L'origine de cette carence n'est pas encore bien définie. Plusieurs hypothèses ont été proposées, mais aucune ne semble être suffisante par elle-même. Les chercheurs ont évoqué des raisons comme des anomalies sur l'activité des désaturases (ROSENFUND & VASSALO, 1974), l'insuffisance pancréatique (ROGIERS, 1983), des carences d'apports nutritionnels, l'oxydation anormale de l'acide linoléique, ou encore une dérégulation du métabolisme de l'acide arachidonique (STRANDVIK et al., 1988).

On pense souvent que l'insuffisance pancréatique exocrine est responsable du déficit en acides gras essentiels. Cependant, même lorsque cette insuffisance est traitée et bien compensée, le déficit est fréquent (TOUNIAN, 2003).

On ne peut pas rapporter le déficit en acides gras essentiels dans la mucoviscidose à un seul mécanisme. En effet, l'insuffisance pancréatique exocrine est un de ces mécanismes mais il n'est pas possible de conclure que cette insuffisance en est la seule responsable, en sachant que le déficit apparaît également chez les nouveau-nés et chez les patients n'ayant pas d'insuffisance (ROULLET – RENOLEAU, 2003) (MUNCK et al., 2001).

Voici une liste non exhaustive des mécanismes proposés pour expliquer ce déficit dans la mucoviscidose :

- Le déficit pondéral
- La mauvaise digestion et la malabsorption des graisses issues de l'alimentation
- Le taux important d'acides gras nécessaire chez les enfants en bas âge (développement neurologique et synthèse membranaire)
- La mutation du gène CFTR pouvant induire un trouble du métabolisme des acides gras
- La négativation de la balance énergétique (augmentation de la β -oxydation des acides gras polyinsaturés)
- Les acides gras polyinsaturés subissent une destruction péroxydative (si les patients ont un faible statut antioxydant et un fort stress oxydant dû aux infections)

Même si on ignore encore quels sont tous les mécanismes qui entrent en jeu dans le déficit en AGE, les conséquences de ce déficit pourraient être des troubles respiratoires liés à des altérations de la perméabilité des membranes cellulaires bronchiques, des anomalies immunitaires pulmonaires et plus générales. On constate aussi une modification de la composition du surfactant et une anomalie dans la synthèse des prostaglandines de type E qui diminuent et de type F qui augmentent (ROULLET-RENOLEAU, 2003).

Des études portant sur des poulets carencés en acides gras essentiels ont montré que plus le déficit est important, plus les troubles respiratoires et les lésions sont forts (CRAIG – SCHMIDT et al., 1986). Ces dégradations seraient directement liées à l'altération de la perméabilité des membranes cellulaires des bronches. La synthèse des prostaglandines (PG) se trouve également touchée par cette carence. En effet, la synthèse des prostaglandines de type E, ayant des propriétés anti-inflammatoires, est inhibée par le déficit en acide linoléique. A l'inverse une autre prostaglandine, la prostaglandine de type F aux propriétés pro-inflammatoires voit sa synthèse augmentée (CRAIG – SCHMIDT et al., 1986) (HUBBARD, 1983). Or ces deux types de prostaglandines sont impliqués dans le processus inflammatoire. La PGE_2 inhibe la 5-lipoxygénase et diminue ainsi la synthèse des leucotriènes responsables du recrutement des leucocytes dans l'inflammation. La PGF_2 a des effets broncho-constricteurs, ce qui aggrave les difficultés respiratoires. Les acides gras ont donc un rôle important à jouer dans l'entretien des membranes cellulaires.

Dans la mucoviscidose, on constate une aggravation de l'infection bronchique dont cette carence est un facteur majeur car le déficit en AGE entraîne une modification de la composition du surfactant en acides gras et des mécanismes immunitaires pulmonaires (HARPER et al., 1982) (FRIEDMAN & ROSENBERG, 1979). En effet, ce déficit est un facteur de prédisposition aux infections pulmonaires à *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Il peut participer au développement anticipé de la maladie pulmonaire (KOLETZKO & REINHARDT, 2001).

Il faut à présent prendre en compte les données récentes sur l'impact des lipides au niveau environnemental et sur la régulation de la protéine CFTR. Ces considérations remettent en première ligne l'intérêt des études du métabolisme lipidique dans la mucoviscidose. En effet, la membrane des cellules est constituée de micro-domaines appelés « rafts » ayant une composition lipidique spécifique (cholestérol et phospholipides). Ces micro-domaines lipidiques facilitent l'interaction entre les protéines. Ils participent également au processus de signalisation cellulaire. L'étude de la localisation de CFTR sur des parties « raft » ou « non-raft » de la membrane permet de savoir s'il y a ou non des interactions entre CFTR et des protéines et / ou des lipides. En effet, l'environnement protéo-lipidique et ses altérations pourraient changer les propriétés fonctionnelles de CFTR et donc être impliqués dans les défauts de transport de fluides présents dans cette pathologie. Cette étude a été réalisée sur des cellules Calu-3 qui sont des cellules épithéliales humaines d'origine pulmonaire exprimant le gène CFTR sauvage. Cette étude révèle qu'une partie significative de CFTR est exprimée dans les « rafts », alors que la majorité est localisée dans des micro-domaines « non-raft ». Après avoir subi un traitement pro-inflammatoire, le signal de CFTR se déplace vers des parties « non-raft », ce qui laisse penser que la distribution de CFTR au sein de la membrane est altérée par les conditions pro-inflammatoires (BOROT et al., 2005).

Une autre étude émet l'hypothèse que le dysfonctionnement de CFTR dans les voies aériennes serait associé à des niveaux élevés de NF- κ B (Nuclear Factor-kappa B) qui est une protéine appartenant aux facteurs de transcription et qui est impliquée dans la réponse immunitaire et la réponse au stress cellulaire. Cette protéine est également responsable de l'induction des gènes anti-apoptotiques lorsqu'elle est activée, or dans une cellule normale cette protéine est liée à son inhibiteur I κ B. Ces hauts niveaux de NF- κ B sont induits par l'IL-8 menant au chimiotactisme des neutrophiles et à l'inflammation chronique dans la mucoviscidose. Les chercheurs ont testé l'hypothèse selon laquelle le gène sauvage CFTR régulerait à la baisse la sécrétion de NF- κ B médiée par l'IL-8. Cette hypothèse a été testée sur deux types cellulaires transfectés avec le gène sauvage. Dans les deux cas, il a été observé une suppression ou une diminution de la sécrétion d'IL-8, ainsi qu'un déclenchement des activités du promoteur NF- κ B. Ces chercheurs ont voulu savoir s'il existe un lien entre la localisation de CFTR au niveau des « raft » lipidiques et son implication dans la réponse inflammatoire.

Les cellules transfectées sont traitées avec du méthyl- β -cyclodextrine. Il s'agit d'une molécule pouvant réduire la quantité de cholestérol dans les membranes cellulaires. On constate alors une augmentation significative d'IL-8 et de l'activation de NF- κ B par rapport aux cellules témoins non transfectées. Ceci suggère que la présence de CFTR dans les «raft» lipidiques riches en cholestérol provoque une régulation négative sur l'activation de NF- κ B induit par l'IL-8. Lorsque l'on prend des cellules non traitées par la méthyl- β -cyclodextrine, et qu'on les expose au CFTRinh-172, un inhibiteur spécifique du canal CFTR, elles développent une augmentation similaire d'IL-8 et de l'activation NF- κ B. Ces deux études nous montrent que CFTR doit être présent et fonctionnel, et que la membrane cellulaire doit être intacte et de bonne composition lipidique pour ne pas induire l'augmentation des facteurs inflammatoires (VIJ et al., 2009).

Nous venons de souligner en quoi l'état de la protéine elle-même et celui de la membrane des cellules qui l'expriment sont importants pour ne pas développer d'inflammation par induction des PNN à cause de l'augmentation du taux d'IL-8. Lorsque NF- κ B est activé, cela entraîne un contrôle négatif de l'apoptose, ce qui aggrave le processus inflammatoire car les PNN et les germes pathogènes ne sont pas éliminés. C'est pourquoi il ne faut pas que le régime alimentaire des patients soit restrictif en lipides, mais bien au contraire il faut qu'il en soit enrichi.

Une autre famille de molécules importantes présente un déficit dans la pathologie, il s'agit des vitamines liposolubles. En effet ces vitamines sont solubles dans les graisses, alors peut-être existe-t-il un lien entre les déficits en acides gras et en vitamines ?

3.3.1.2 La carence en vitamines

Les vitamines A, D, E et K sont des vitamines liposolubles dont l'absorption est similaire à celle des autres graisses. Cette absorption nécessite des acides biliaires et une fonction pancréatique suffisante (SALLE et al., 2005). Les patients qui présentent une insuffisance pancréatique externe ne peuvent pas produire de lipase, d'où une mauvaise digestion des graisses, et ils sont les plus exposés aux déficits en vitamines liposolubles. Ces déficits sont souvent très précoces. Les suppléments vitaminiques (A, D, E, K) doivent toujours être administrés en même temps que les extraits pancréatiques.

Chez les mucoviscidosiques, la lipase, qui est une enzyme normalement produite par le pancréas, est très basse. Le rôle de cette lipase est d'hydrolyser les lipides ingérés en acides gras. Ainsi coupés, ils pourront mieux être réabsorbés au niveau intestinal. Cependant dans l'absorption des graisses, en plus de la lipase, interviennent les sels biliaires et l'intestin.

Si l'un des 3 acteurs se trouve perturbé, pour quelque raison que ce soit, une mauvaise digestion des lipides va avoir lieu. Si les graisses ne sont pas absorbées, alors les vitamines liposolubles ne pourront pas l'être, ce qui entraînera des carences. De plus, l'absorption intestinale des vitamines est liée à la sévérité de la stéatorrhée (CHASE et al., 1979).

Dans la mucoviscidose, la carence en vitamine A peut être très précoce, d'où la proposition d'une supplémentation dès le plus jeune âge. Cette carence est peu fréquente car, en général, il s'agit plutôt d'une diminution de son transporteur (RBP). Il y a un risque de développer une hépatotoxicité importante si l'on rajoute encore de la vitamine A alors qu'elle est déjà présente en quantité suffisante. La carence est exacerbée en cas d'atteinte hépatique ou de carence en zinc. L'un des premiers signes cliniques est une diminution de la vision nocturne.

La carence biologique en vitamine E est très fréquente. En effet, c'est une vitamine très sollicitée par le système de protection des lipides contre la peroxydation. Lorsqu'il y a une augmentation de la production de radicaux libres, la vitaminémie E ainsi que le taux de vitamine E membranaire et l'activité de la glutathion peroxydase s'en trouvent diminués (FOUCAUD et al., 1988) (THEROND et al., 1991). Chez les patients atteints de mucoviscidose, l'expression clinique de cette carence est rare. Néanmoins, elle pourrait avoir des conséquences sur l'immunité et favoriser les infections au niveau des poumons (BYE et al., 1985).

En ce qui concerne la vitamine K, le déficit est peu exprimé. S'il s'exprime, sa sévérité est maximale dans la première année de vie, puis il devient modéré. En effet, la carence en vitamine K peut entraîner des saignements car cette vitamine intervient dans la synthèse de facteurs de coagulation.

Le taux de vitamine D n'est pas décrit comme carenciel mais reste assez proche de la normale, malgré l'ostéoporose qui apparaît chez les mucoviscidosiques (HUBBARD et al., 1979). La carence en vitamine D provoque chez l'enfant un rachitisme et chez les adultes de l'ostéomalacie (démérialisation osseuse, perte de solidité osseuse).

Les vitamines D et K peuvent être synthétisées par l'organisme à la différence des autres vitamines (SALLE et al., 2005). La présence d'acides gras à chaînes courtes et moyennes augmente l'absorption des vitamines A et K même en absence de lipase et de sels biliaires. A l'inverse, la présence d'acides gras polyinsaturés à chaînes longues diminue leur absorption (HOLLANDER, 1981).

Il est alors possible de comprendre les difficultés d'absorption des vitamines liposolubles des enfants mucoviscidosiques. En effet, leur lipase pancréatique et leurs acides biliaires sont diminués et le pH du duodénum est plus acide ce qui rend difficile la formation de micelles pouvant être absorbées.

3.3.2 Les vitamines liposolubles

3.3.2.1 La vitamine A

La vitamine A se présente, dans l'organisme, sous forme de rétinol, de rétinal (dans la rétine), d'acide rétinoïque (dans les os et les muqueuses) ou de palmitate de rétinyle (réserves stockées dans le foie) (figure 35).

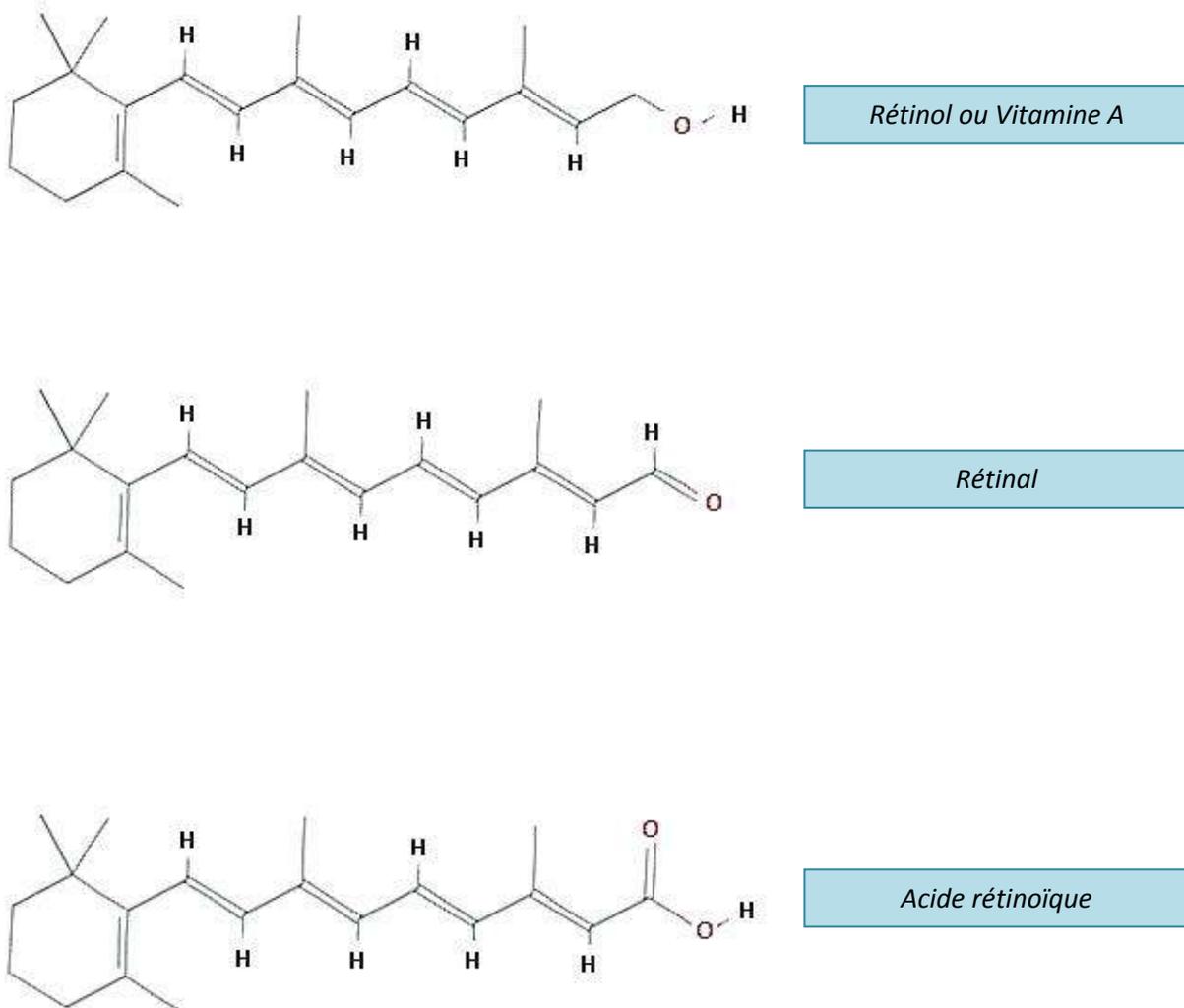


Figure 35 : Formules chimiques du rétinol, du rétinal et de l'acide rétinoïque

Le rétinol, qui est la forme la plus active et la plus abondante de la vitamine A, est un alcool isoprénique. L'acide rétinoïque et le rétinal sont des isoformes (ou vitamères) du rétinol. On passe du rétinol au rétinal, puis à l'acide rétinoïque par des oxydations successives.

La vitamine A et ses dérivés ont un rôle essentiel dans la vision crépusculaire (adaptation de l'œil à l'obscurité), le développement embryonnaire, la croissance cellulaire notamment osseuse, le renouvellement des tissus de la peau et des muqueuses (yeux, voies respiratoires, intestin), et dans la régulation de l'immunité où elle agit comme stimulant (CADUCEE, 2000). La carence en vitamine A abaisse la réponse du système immunitaire vis-à-vis de certaines bactéries par diminution de la production de lymphocytes. Elle favorise également l'absorption du fer et semble jouer un rôle dans la régulation des réponses inflammatoires.

La vitamine A est indispensable tout au long de la vie car sa carence peut entraîner cécité et xérophtalmie. Dans les pays industrialisés, la carence en vitamine A est plutôt rare car le foie en contient une réserve. Le premier signe de déficit en rétinol est un retard à l'adaptation à la vision nocturne. C'est cette adaptation qui intervient dans la vie courante lorsque l'on vient de croiser la nuit une voiture dont les phares nous ont éblouis. A un stade plus avancé apparaissent des anomalies cytologiques de la conjonctive puis, au stade final xérophtalmie et cécité. La vitamine A (ou rétinol) est un antixérophtalmique dont les besoins minimums sont de 0,75 à 0,90 mg / jour chez un individu sain (CADUCEE, 2000).

Elle est apportée par l'alimentation sous forme de rétinol que l'on retrouve dans les produits animaux : les principales sources sont les abats (foie), l'huile de foie de morue, la viande, le poisson, le jaune d'œuf (CADUCEE, 2000).

Mais on peut aussi l'ingérer, sous forme de caroténoïdes pro-vitamines A présents dans les produits végétaux. Les principales sources sont les légumes (carottes, épinards, laitue, cresson, légumes à feuilles vertes) et les fruits (abricot, melon, fruits rouges, mangue, pastèque).

Lors de la supplémentation, il faut éviter une hypervitaminose A qui peut provoquer des troubles graves notamment au niveau hépatique, et surveiller les taux sanguins. Plusieurs études épidémiologiques, mais pas toutes, indiquent qu'un dépassement à long terme de l'ANC en vitamine A, peut causer une perte osseuse et augmenter le risque d'ostéoporose et de fracture, notamment chez les femmes (RIBAYA – MERCADO & BLUMBERG, 2007). Ce risque augmente également en cas de carence en vitamine D, c'est pourquoi il faut avoir le bon dosage pour chacune.

3.3.2.2 La vitamine D

Les formes actives de la vitamine D sont le calcifédiol et surtout le calcitriol. Ils ont comme précurseurs : le cholécalciférol ou vitamine D₃ et le calciférol ou ergocalciférol ou encore vitamine D₂ (figure 36).

La fonction essentielle de la vitamine D est de favoriser l'absorption intestinale du calcium et du phosphore ce qui permet d'assurer la minéralisation osseuse.

Dans la mucoviscidose, 1 / 4 des nourrissons de moins de 3 mois présente un déficit. L'existence d'une ostéoporose est souvent décrite dans la deuxième enfance. On considère que les besoins en vitamine D sont doublés chez les mucoviscidosiques. Chez l'enfant, cette carence entraîne le rachitisme qui se manifeste par une mauvaise constitution osseuse avec des troubles du sommeil.

Chez l'adulte, la carence entraîne une ostéomalacie et se manifeste par une déminéralisation osseuse, mais aussi par de la diarrhée, de la nervosité et des sensations de brûlures dans la bouche et la gorge. La carence est le plus souvent due à un défaut d'ensoleillement.

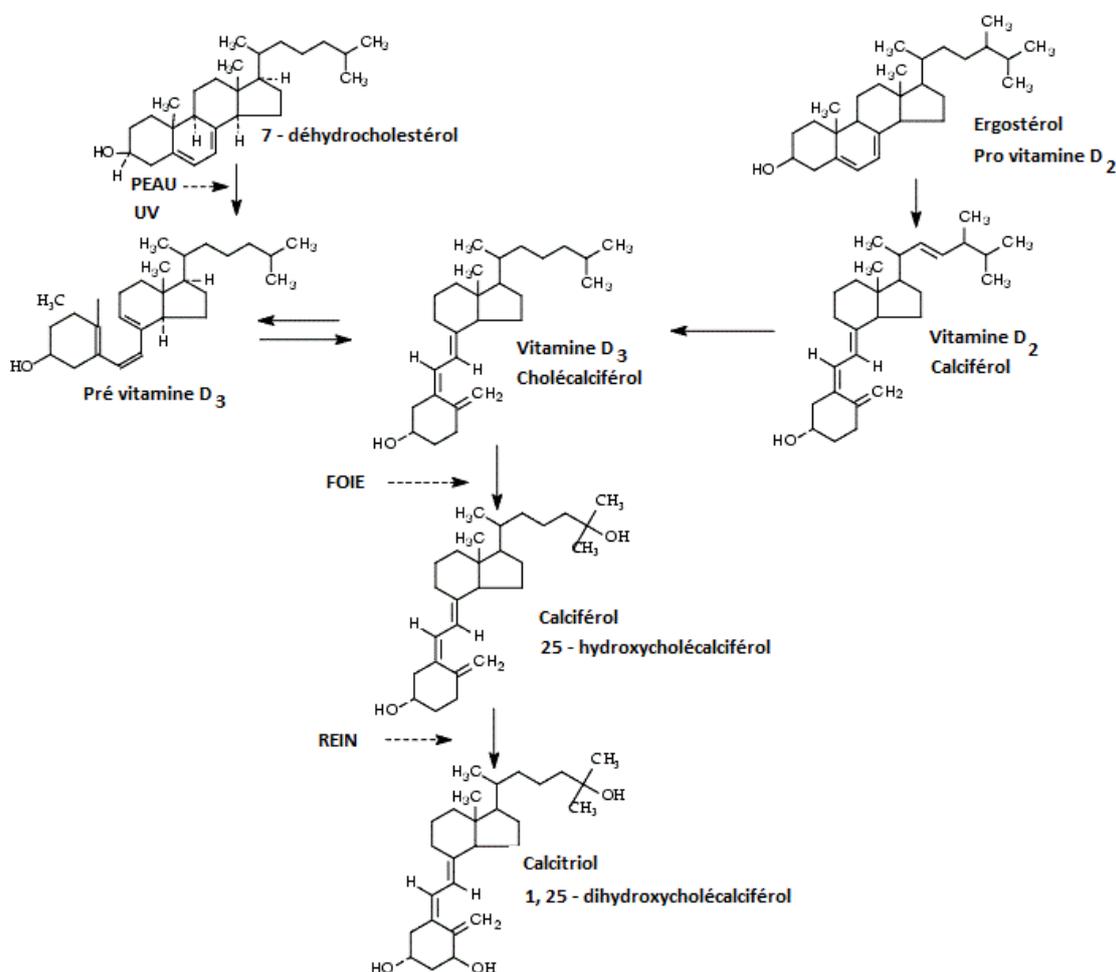


Figure 36 : Métabolisme de la vitamine D
(<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Calcemie4.php>)

L'ergostérol (précurseur de la vitamine D₂) est apporté par l'alimentation alors que le 7-déhydrocholestérol permet la synthèse de vitamine D₃ par la peau sous l'action des rayons UV. Cependant, une partie du 7-déhydrocholestérol est apportée par l'alimentation. Ces deux voies permettent l'obtention du cholécalférol qui sera transformé en calciférol dans le foie (hydroxylation). Puis le calciférol sera hydroxylé dans le rein pour donner du calcitriol qui sera actif sur le métabolisme phosphocalcique.

La vitamine D est apportée par les poissons gras et les huiles de poisson (foie de morue) pour la vitamine D₃. Elle est retrouvée sous forme de vitamine D₂ dans les champignons, le beurre et les céréales. La vitamine D (ou calciférol) est une vitamine antirachitique. Les apports minimums recommandés sont de 0,0025 mg / jour soit 100 UI (CADUCEE, 2000) pour une personne saine.

Elle est également produite directement par la peau lors d'expositions au soleil. En effet, 15 à 30 minutes par jour d'exposition des bras et du visage sont suffisantes pour couvrir 2 / 3 des besoins.

La supplémentation n'est ni systématique, ni continue, elle concerne seulement les patients à risque d'ostéoporose et les doses sont alors adaptées en fonction des taux sanguins de vitamine D. La surcharge en vitamine D doit être évitée.

Mais cette vitamine n'a pas seulement un rôle dans les pathologies osseuses. En effet, sa supplémentation dans la mucoviscidose pourrait jouer sur le système immunitaire, par activation des défenses. C'est le résultat trouvé par le Professeur Carsten GEISLER de l'Université de Copenhague et son équipe de chercheurs, dont les travaux ont été publiés dans Nature Immunology. Les lymphocytes T, qui jouent un rôle dans l'immunité acquise, lorsqu'ils sont exposés à des agents pathogènes, doivent être activés. La vitamine D va venir se fixer sur un de leurs récepteurs afin de permettre cette activation. Cela signifie donc que les cellules T doivent disposer de vitamine D pour être activées, sans quoi elles ne vont même pas commencer à se mobiliser (VON ESSEN et al., 2010).

C'est pourquoi, en plus du fait d'être malabsorbée, le déficit qui en résulte pourrait être impliqué dans l'augmentation du phénomène inflammatoire car toutes les cellules de l'immunité ne sont pas activées. Il est donc plus difficile pour l'organisme de lutter contre les germes qui le colonisent.

3.3.2.3 La vitamine E

La vitamine E (figure 37) ou α -tocophérol a un rôle anti-oxydant essentiel pour la protection des membranes cellulaires. Elle aurait un effet préventif sur les maladies cardiovasculaires. Elle est aussi importante pour la fertilité et a un rôle trophique pour les muscles et la peau.

C'est une vitamine qui est stockée dans de nombreux tissus de l'organisme. Cependant, la réserve la plus importante se trouve dans le foie.

On peut trouver de la vitamine E dans les légumes à feuilles vertes, les huiles et margarines végétales, les céréales, le beurre, les fruits oléagineux (amandes, noisettes) et le jaune d'œuf.

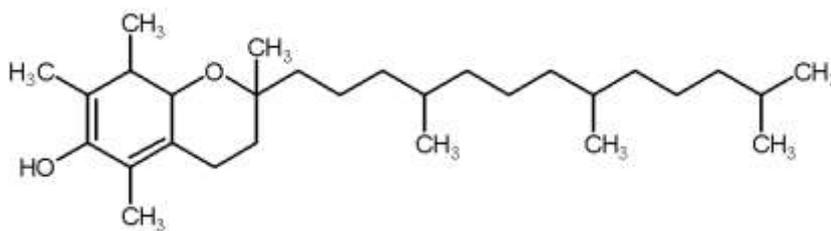


Figure 37 : Formule chimique de la vitamine E

La vitamine E est constituée d'un noyau-6-chromanol et d'une chaîne latérale isoprénolide de 16 atomes de carbone. La vitamine E s'oppose à la peroxydation des acides gras en peroxydes par réactions radicalaires. Le noyau chromane, oxydé sur le groupe OH lors des réactions radicalaires, est transformé en α -tocophérol radical, relativement stable, donc peu réactif.

Cependant, lorsque la prise de vitamine E devient nécessaire, certains auteurs pensent qu'elle devrait être associée à des acides gras polyinsaturés (oméga-3) en quantité suffisante. En effet, dans l'alimentation elle est toujours accompagnée de graisses puisqu'on la retrouve surtout dans des corps gras.

La carence en vitamine E peut provoquer un durcissement des gaines tendineuses (maladie de DUPUYTREN), une anémie hémolytique du prématuré ou encore une stérilité. C'est à long terme que les symptômes de la carence se manifestent, généralement par des problèmes neurologiques attribuables à une mauvaise conduction nerveuse.

Certaines études épidémiologiques indiquent que la vitamine E diminue le risque de maladies cardiaques et de cancer, alors que des essais cliniques ne lui attribuent aucun effet. Les explications données par certains auteurs sur ces résultats non concluants seraient la carence en acides gras essentiels. En effet, en cas de carence en acides gras oméga-3, la vitamine E ne peut remplir son rôle de protection des membranes cellulaires contenant les fragiles oméga-3. Inversement, si l'apport en oméga-3 est suffisant, mais que celui en vitamine E est insuffisant, il pourrait y avoir une augmentation des dommages causés par les radicaux libres. La vitamine E est également un antioxydant naturel qui est capable de piéger les radicaux libres. On explique l'effet améliorateur de la vitamine E sur l'immunité par l'effet de protection qu'elle exerce sur les cellules immunitaires dont les membranes sont très riches en acides gras polyinsaturés et donc particulièrement sensibles à l'action destructrice des radicaux libres. De plus, nous avons vu que le stress oxydant pouvait provoquer une sur-inflammation, et ainsi entretenir le cercle vicieux inflammation / infection. La vitamine E (ou tocophérol) est un antioxydant dont les besoins sont compris entre 10 et 15 mg / jour chez l'individu sain (CADUCEE, 2000).

Dans la mucoviscidose l'absorption de la vitamine E est insuffisamment corrigée par la prise d'extraits pancréatiques, mais se trouve améliorée par la prise d'acide ursodésoxycholique (utilisé dans le traitement de l'atteinte hépatobiliaire). La supplémentation en vitamine E est systématique chez les patients insuffisants pancréatiques.

3.3.2.4 La vitamine K

La vitamine K est aussi appelée phytoménadione ou phylloquinone (figure 38).

La vitamine K est une vitamine antihémorragique qui a un rôle dans la formation des facteurs indispensables à la fabrication des protéines de la coagulation du sang, et d'une protéine de la trame osseuse nécessaire à la fixation du calcium dans les os.

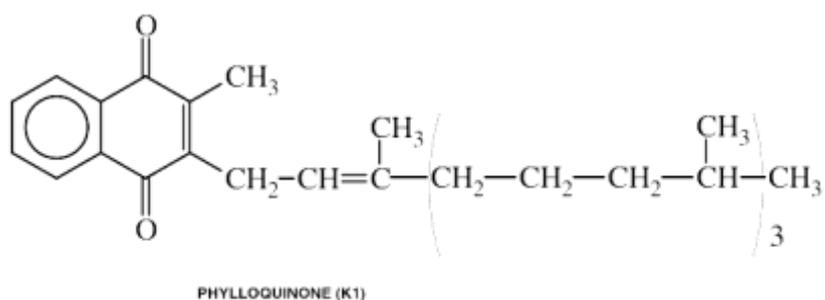


Figure 38 : Formule chimique de la vitamine K₁

La vitamine K est constituée d'une naphtoquinone et d'une chaîne carbonée latérale contenant 3 phytyles.

Cette vitamine est trouvée dans les légumes verts et les huiles végétales, mais les aliments qui en contiennent le plus sont les épinards, le persil, la salade verte et les choux (choucroute, chou vert, chou rouge, chou de Bruxelles, chou-fleur, brocolis).

On en trouve aussi, en moindre quantité, dans les céréales, le foie de porc et le jaune d'œuf. Nos propres bactéries intestinales en produisent une partie.

Les causes de carence en vitamine K sont des défauts d'absorption au cours de maladies sévères comme la mucoviscidose. Cette carence peut provoquer une maladie hémorragique qui nécessite un traitement médicamenteux.

La supplémentation en vitamine K est systématique chez le nouveau-né en cas d'allaitement maternel exclusif. La vitamine K a des propriétés antihémorragiques et ses apports quotidiens doivent être de 4 mg chez un patient sain (CADUCEE, 2000).

Comme nous l'avons déjà dit, les vitamines liposolubles ne sont pas absorbées correctement lors de cette pathologie. C'est également le cas pour les acides gras essentiels qui seront éliminés sans être absorbés en cas d'insuffisance pancréatique exocrine, ou sans traitement par opothérapie.

3.3.3 Les acides gras essentiels

3.3.3.1 Définition des acides gras essentiels

Les acides gras sont les constituants majoritaires des phospholipides membranaires des cellules de l'organisme. Les phospholipides membranaires permettent à la membrane plasmique d'être fluide car ils peuvent effectuer trois types de mouvements (diffusion latérale, rotation, flip-flop). Lorsque les phospholipides contiennent des acides gras insaturés, alors la membrane est plus fluide. Des groupes de médiateurs inflammatoires locaux tels que les prostaglandines, les thromboxanes ou encore les leucotriènes sont issus des phospholipides membranaires et dérivent de précurseurs (acide arachidonique) formés après l'attaque enzymatique des phospholipides membranaires par une phospholipase. En effet, pour être métabolisé, l'acide arachidonique doit être détaché des phospholipides.

Les acides gras (AG) sont les lipides les plus simples. Ils contiennent une partie hydrophile constituée d'un acide carboxylique, et une partie hydrophobe constituée d'une longue chaîne carbonée. Les acides gras alimentaires sont présents sous forme d'ester de cholestérol, de phospholipides et d'ester de triglycérides. On distingue deux familles au sein des acides gras : les acides gras saturés et insaturés. Ceux qui vont nous intéresser ici sont les acides gras insaturés, c'est-à-dire qui comportent une ou plusieurs doubles liaisons carbone-carbone (C=C). Si l'acide gras ne possède qu'une double liaison il est dit mono-insaturé (AGMI). S'il en a plusieurs, alors il est dit polyinsaturé (AGPI). Parmi les acides gras polyinsaturés, on retrouve les acides gras essentiels.

Les acides gras essentiels sont ainsi nommés car ils ne peuvent pas être synthétisés par l'homme. Comme nous l'avons déjà vu, il existe deux types d'AGE fondamentaux : l'acide α -linoléique (précurseur des oméga-3) et l'acide linoléique (précurseur des oméga-6) (figure 39).

Ces deux AGE permettent la formation d'acides gras possédant 20 ou 22 atomes de carbone et jusqu'à 6 doubles liaisons. Dans les acides gras oméga-3, la première double liaison se trouve en position 3 à partir du groupement méthyle terminal, alors que dans les acides gras oméga-6, la première double liaison se trouve en position 6 à partir du groupement méthyle (oméga).

Ces AGPI apparaissent dans les tissus comme des composés essentiels, c'est pourquoi toute perturbation de leur métabolisme risque de modifier la structure et la fonction des membranes cellulaires. De plus ces perturbations vont s'avérer irréversibles (JOHN LIBBEY EUROTTEXT, 2003).

Les voies de biosynthèse des dérivés des oméga-3 et des oméga-6 utilisent les mêmes enzymes d'élongation et de désaturation (figure 39) (VOSS et al., 1991) (SPRECHER et al., 1995).

L'acide α -linoléique se trouve être un substrat privilégié par rapport à l'acide linoléique pour la $\Delta 6$ -désaturase. Cependant, être un substrat privilégié participe au phénomène de compétition entre les deux familles oméga-3 et 6, et un excès alimentaire de l'un des deux AGE peut perturber la synthèse des AGPI dérivés de l'autre (SANDERS & RANA, 1987).

La biosynthèse des dérivés polyinsaturés oméga-3 et 6 a lieu au niveau du réticulum endoplasmique de la cellule et la β -oxydation des dérivés à très longue chaîne se produit dans les péroxysomes. La β -oxydation correspond à la dégradation des acides gras (figure 39).

FAMILLES ESSENTIELLES

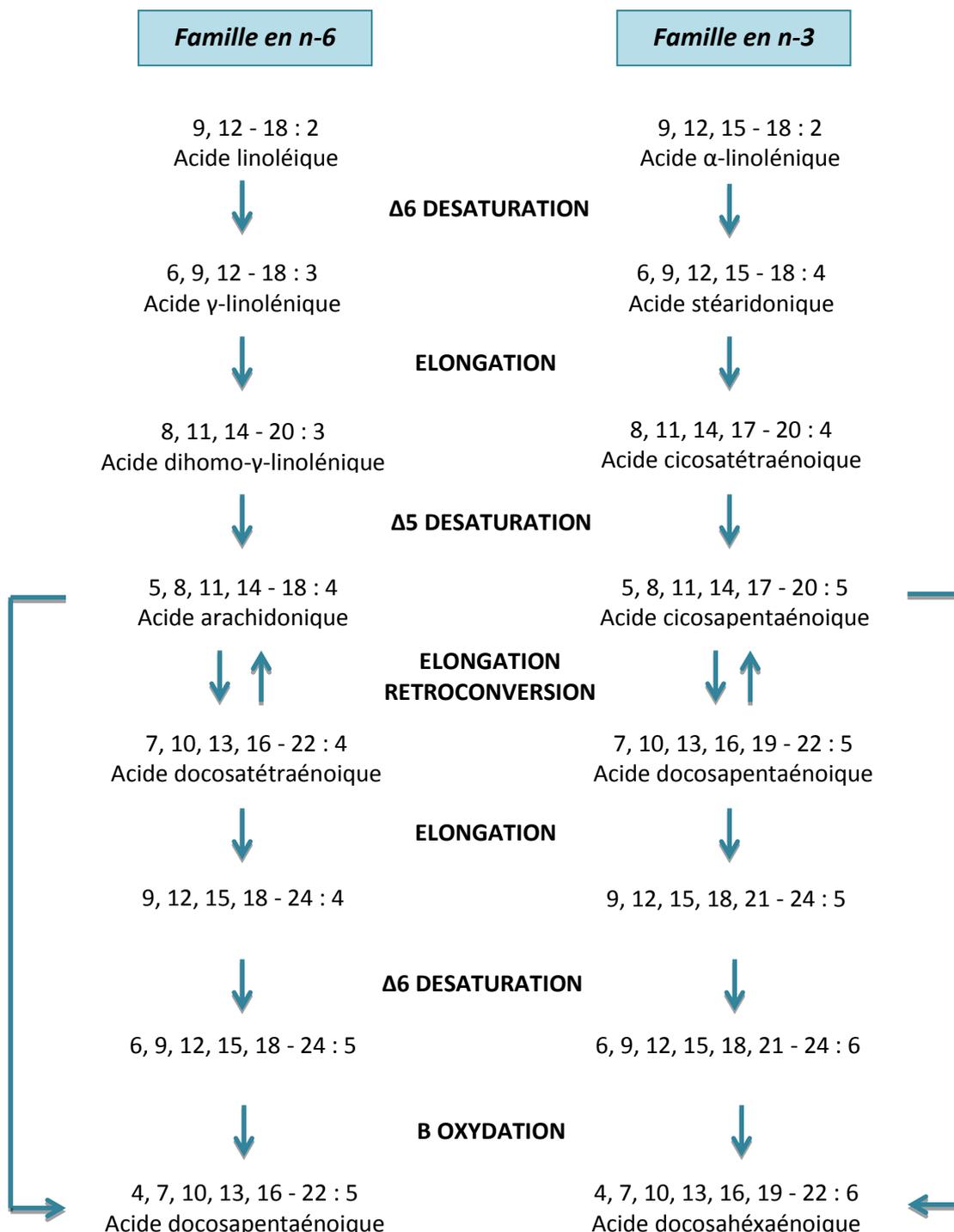


Figure 39 : Voies de synthèse des oméga-6 et des oméga-3

(http://www.jle.com/fr/revues/agro_biotech/ocl/e-docs/00/03/35/76/article.phtml?fichier=images.htm)

Les acides gras des familles oméga-6 et oméga-3 ne peuvent pas être synthétisés par l'homme et dérivent de leurs précurseurs alimentaires : l'acide linoléique et l'acide α -linoléique. Les enzymes utilisés pour la synthèse des deux AGPI des deux familles sont les mêmes : désaturases et élongases. Les composés formés seront dégradés grâce à la β -oxydation et pourront être utilisés dans le cycle de Krebs afin de fournir de l'énergie.

3.3.3.2 Caractère essentiel des acides gras oméga-3 et 6

Le caractère essentiel des oméga-6 a été mis en évidence sur des rats dont le régime ne contenait pas de lipides. La croissance de ces rats était ralentie puis stoppée. D'autres signes, comme la desquamation de l'épiderme, l'alopecie, la stérilité chez les mâles, des hémorragies, ont accompagné cette interruption de la croissance.

Après l'ajout d'acide linoléique à ce régime dépourvu de lipides, ces signes n'apparaissaient pas ou guérissaient, ce qui montre le caractère essentiel de l'acide linoléique (BURR & BURR, 1929).

Ce phénomène est apparu chez certains nourrissons dont le régime alimentaire était pauvre en acide linoléique. Ils présentaient plus ou moins les mêmes symptômes dont l'alopecie, la peau sèche, la perte de poids. L'état des nourrissons est revenu à la normale suite à un apport d'acide linoléique ou d'acide arachidonique. Ceci confirme les observations faites sur les rats (HANSEN et al., 1958).

Le caractère essentiel des oméga-3 n'a été mis en évidence que plus tardivement sur une patiente sous nutrition parentérale totale contenant très peu d'acide α -linoléique. La patiente présentait une faiblesse, des difficultés à marcher et des troubles de la vision. Un apport en acide α -linoléique a permis de corriger le syndrome neurologique (HOLMAN et al., 1982).

Dans le corps humain, les chaînes de dégradation des acides linoléique et α -linoléique passent par les mêmes enzymes, dont l'enzyme $\Delta 6$ -désaturase (figure 39). Ainsi, lorsqu'une des deux synthèses est favorisée, les enzymes sont utilisées par elle au détriment de l'autre. Selon certains chercheurs, cette « concurrence » est importante pour la santé. Si les apports en acide linoléique sont trop élevés alors la quantité de $\Delta 6$ -désaturase disponible pour le métabolisme de l'acide α -linoléique est trop faible, ce qui peut augmenter le risque de maladie cardiovasculaire.

Ces observations ont été appuyées par des rapports montrant qu'au cours du siècle dernier, les apports en oméga-6 ont augmenté, alors que les apports en oméga-3 ont diminué. Le rapport optimal de consommation oméga-6 / oméga-3 devrait être égal à 5, or en France il est actuellement de 15.

Malgré tout, il apparaît logique de privilégier, autant que possible, les graisses végétales (huile de tournesol, maïs, pépins de raisin, colza) pour leur richesse en AGE. Au besoin, des suppléments d'huile comprenant 80 à 90 % d'AGE du type Liprofil® seront prescrits. Quant au rôle bénéfique éventuel des huiles de poisson très riches en acide gras oméga-3 dans l'alimentation sur la physiopathologie de l'atteinte dans la mucoviscidose (caractérisée par le déficit en acide gras arachidonique et le déficit relatif en oméga-3 par rapport au 6), des études sont en cours.

Par ailleurs, certains AGPI permettent de former des leucotriènes et des prostaglandines qui ont un rôle physiologique important, notamment au cours des phénomènes inflammatoires.

3.3.3.3 Rôle des acides gras oméga-3 et inflammation

Il existe un lien entre l'inflammation et les acides gras. Ce lien est dû au fait que les médiateurs inflammatoires eicosanoïdes sont produits à partir des acides gras polyinsaturés à 20 carbones, libérés par les phospholipides des membranes cellulaires (CALDER, 2001). Comme nous l'avons déjà dit, l'acide arachidonique doit être détaché des phospholipides membranaires pour être métabolisé.

C'est la raison pour laquelle l'acide arachidonique est le substrat dominant pour la synthèse des eicosanoïdes par les cyclo-oxygénases (COX) et les lipoxygénases (LOX), qui incluent les prostaglandines (PGs), les thromboxanes (TXs), les leucotriènes (LTs) et l'acide hydroxyeicosatetraénoïque (HETEs). L'acide arachidonique subit l'action de la phospholipase A₂ afin de devenir un acide gras libre pouvant alors servir à la production des eicosanoïdes (CALDER, 2001) (figure 40).

Selon leur origine, les eicosanoïdes ont des rôles dans la réaction inflammatoire qui sont opposés.

Les eicosanoïdes ont une activité différente selon le précurseur utilisé pour leur synthèse. Les AGPI issus du précurseur oméga-6 forment des prostaglandines et des thromboxanes de la série 2 ainsi que des leucotriènes de la série 4. Ces molécules sont toutes dérivées de l'acide arachidonique qui va subir l'action de différentes enzymes (COX et LOX) pour les former. Comme le montre la figure 40, l'action des cyclo-oxygénases est l'étape nécessaire à la formation des prostaglandines H₂ qui sont les substrats à l'origine de la formation des thromboxanes et des prostaglandines.

La 5-lipoxygénase nous intéresse car elle est présente dans diverses cellules comme les neutrophiles, éosinophiles, monocytes, macrophages, mastocytes, kératinocytes. Elle conduit à la formation des leucotriènes LTA₄ puis LTB₄ qui, par addition d'une molécule de glutathion, est transformé en LTC₄. Le LTC₄, par perte d'un acide glutamique (sous l'action de la γ -glutamyl-transférase), donne le LTD₄ qui lui-même est transformé en LTE₄ (perte de la glycine par action d'une dipeptidase) (PHARMACORAMA, 2008).

Les AGPI issus du précurseur oméga-3 produisent des leucotriènes de la série 5 et des prostaglandines et thromboxanes de la série 3. Ils sont produits par action des COX sur l'acide eicosapentaénoïque (EPA). Ces derniers sont moins actifs sur le processus inflammatoire. Dans les pays occidentaux, les cellules inflammatoires contiennent plus d'acides gras oméga-6 que d'oméga-3.

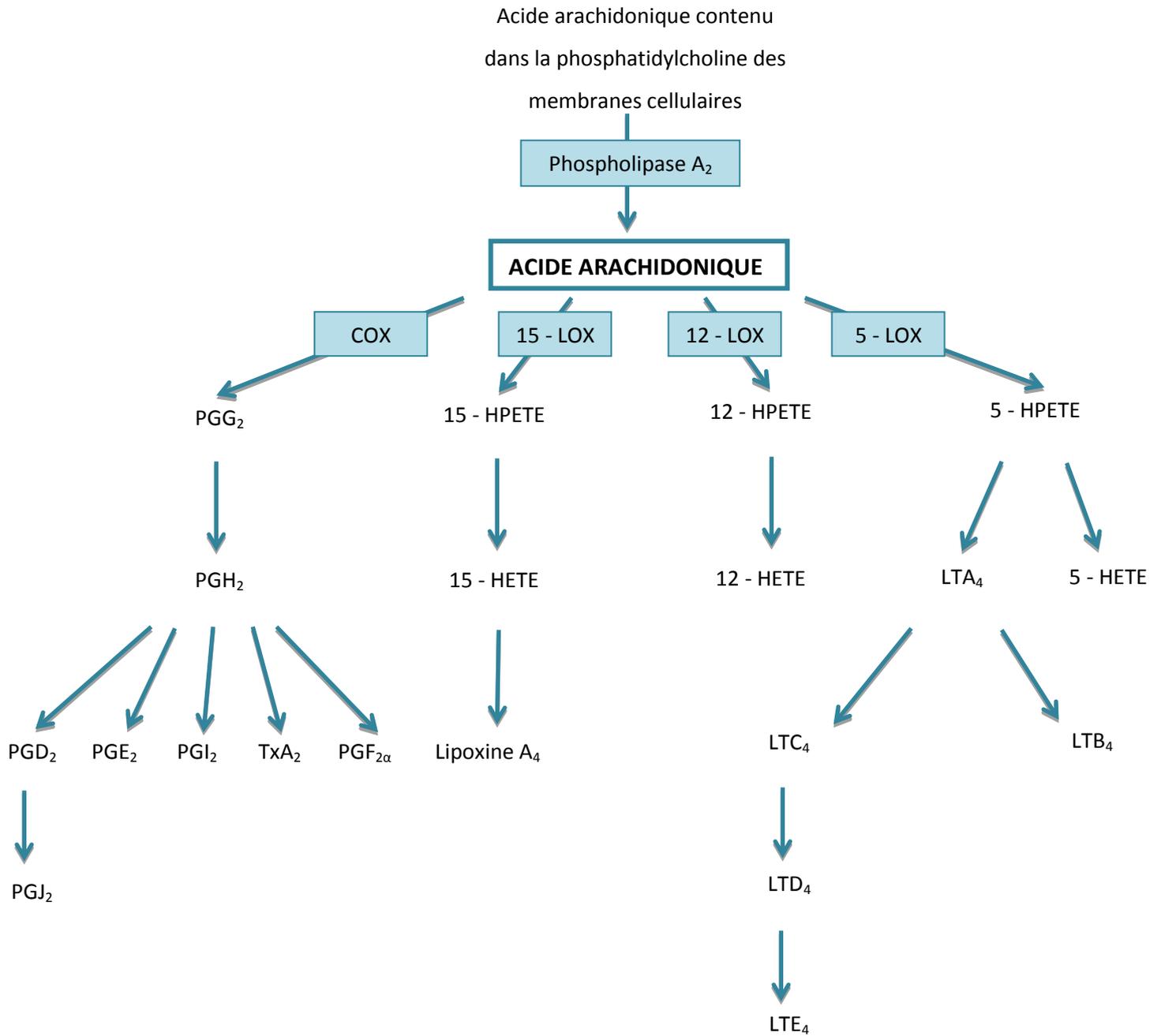


Figure 40 : Synthèse des eicosanoïdes issus de l'acide arachidonique (CALDER, 2005)

L'acide arachidonique subit l'action des cyclooxygénases, ce qui entraîne la formation de PGG₂ puis de PGH₂, et par cascade enzymatique, on obtient les prostaglandines et thromboxanes de série 2. L'acide arachidonique subit également l'action des lipoxygénases qui conduisent à la formation des leucotriènes et lipoxines de série 4.

Le LTB₄ augmente la perméabilité vasculaire et possède un potentiel chimiotactique vis-à-vis des leucocytes. LTB₄ induit la libération des enzymes lysosomales, augmente la production d'espèces oxygénées réactives (ROL) et de cytokines pro-inflammatoires telle que le TNF-α (CALDER, 2001).

Quant à la PGE₂, elle possède beaucoup d'effets pro-inflammatoires, comme l'induction de la fièvre, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et de la vasodilatation, et signale également la douleur (CALDER, 2001). Cependant, elle a également quelques propriétés anti-inflammatoires car nous avons vu qu'elle peut inhiber la 5-lipoxygénase.

On observe une diminution de la production de PGE₂ (MEYDANI et al., 1993), de TXB₂ (CAUGHEY et al., 1996), de LTB₄, de 5HETE et de LTE₄ (SPERLING et al., 1993) par les cellules inflammatoires lorsqu'on augmente la consommation d'huiles de poisson. En effet, cette consommation accrue a pour effet d'augmenter la proportion des acides gras oméga-3 dans les phospholipides des cellules inflammatoires, ce qui provoque une compétition entre l'acide arachidonique (issu des oméga-6) et les huiles de poisson pour le métabolisme inflammatoire. L'EPA (acide eicosapentaénoïque) issu de la lignée des oméga-3 est également un substrat pour les COX et les LOX, formant des métabolites différents et, pour la plupart moins réactifs (CALDER, 2005). Les eicosanoïdes, produits à partir de l'EPA sont considérés comme moins puissants sur le plan biologique, que les analogues synthétisés à partir de l'AA, bien que la gamme complète des activités biologiques de ces composés n'ait pas été étudiée. Le meilleur exemple de l'efficacité immunologique différentielle des eicosanoïdes produits par l'AA et l'EPA est LTB₄ versus LTB₅. LTB₅ est au moins 10 fois moins puissant comme un facteur chimiotactique pour les neutrophiles que LTB₄, et, sur cette base, il peut être considéré comme moins pro-inflammatoire (CALDER, 2001).

En plus d'antagoniser le métabolisme de l'acide arachidonique, les acides gras oméga-3 ont d'autres effets anti-inflammatoires. En effet, des études sur des cultures cellulaires ont démontré que l'EPA et le DHA (acide docosahexaénoïque) pouvaient inhiber la production d'IL-6 et de TNF-α par les monocytes (CHU et al., 1999) et la production d'IL-6 et d'IL-8 par les cellules endothéliales veineuses (DE CATERINA et al., 1994).

L'EPA et le DHA pourraient interagir avec un facteur de transcription qui est le nuclear factor-κB (NF-κB), qui une fois activé, conduit à la synthèse de molécules pro-inflammatoires au sein de la cellule. Les AGPI oméga-3 auraient le rôle de stabilisant vis-à-vis du NF-κB. En effet, ils empêcheraient le NF-κB de s'introduire dans le noyau cellulaire afin d'activer la synthèse de protéines inflammatoires (CALDER, 2003). Il semblerait aussi qu'un autre facteur de transcription, le PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) puisse avoir les AGPI oméga-3 comme ligand. Plusieurs travaux ont trouvé que leur activation inhibait la production de cytokines (CALDER, 2003).

L'inhibition de la production de cytokines (telles que TNF- α , IL-1, IL-6...) semblerait mettre en cause ces deux facteurs. Cependant ces deux voies n'ont pas encore été beaucoup étudiées. L'équipe de FREEDMAN a mené d'autres travaux afin d'établir un lien entre l'action des acides gras essentiels et la fonction canal chlore des phospholipides membranaires pulmonaires. Lorsque le canal chlore CFTR est bloqué, on remarque qu'il y a une inhibition de l'incorporation des acides gras spécifiques des phospholipides membranaires des poumons.

Il y a alors une diminution du DHA et une augmentation de l'AA. Lors de ces travaux, FREEDMAN et son équipe ont exposé des souris CFTR - / - à des aérosols de lipopolysaccharides de *Pseudomonas aeruginosa*. Trois jours plus tard, ils ont trouvé que les concentrations en polynucléaires neutrophiles, en TNF- α et en eicosanoïdes étaient plus élevées que celles des souris témoins. Ils décident alors de supplémenter les souris CFTR - / - en DHA et les résultats obtenus montrent une diminution du taux de polynucléaires et d'eicosanoïdes.

Le DHA aurait influé sur les paramètres inflammatoires grâce à la correction du déséquilibre des lipides membranaires (FREEDMAN et al., 2002).

Afin de pouvoir limiter au maximum la production de molécules inflammatoires dans les cellules de l'épithélium respiratoire, il est important de connaître le statut en acides gras essentiels des malades. Ce statut sera différent d'un individu à un autre en fonction des aliments qui sont consommés et des lipides qu'ils contiennent.

3.3.3.4 Statut en acides gras essentiels du patient mucoviscidose

Afin d'établir un statut en acides gras essentiels, il faut connaître les meilleurs indicateurs. C'est pourquoi le dosage des lipides totaux n'a que peu d'intérêt et on préférera étudier chaque classe de lipides (CHRISTOPHE & ROBBERECHT, 1996).

Les plus intéressants sont les phospholipides plasmatiques car ils sont en contact avec les phospholipides tissulaires et présentent une forte concentration en acides gras essentiels. De plus, contrairement aux autres fractions lipidiques, ils ne varient pas après les repas. C'est ce qui permet de les considérer comme de bons indicateurs dans l'évaluation des apports et du métabolisme des acides gras essentiels (HORROBIN, 1992).

L'évaluation du statut en AGE nécessite la mesure des AG de toutes les séries: acides α -linoléique et docosahéxaïque pour les oméga-3, les acides linoléique et arachidonique pour les oméga-6, l'acide palmitoléique pour les oméga-7 et les acides oléique et eicosatriénoïque pour les oméga-9.

Nous avons fait le choix de ne pas parler de ces deux séries non essentielles auparavant afin de nous concentrer sur les oméga-6 et 3. Les mesures sont effectuées sur les phospholipides et les esters de cholestérol plasmatiques. Ces mesures ont permis d'établir des ratios, dont le plus couramment utilisé est le rapport entre acide eicosatriénoïque et acide arachidonique (HORROBIN, 1992) (SIGUEL, 1994) (KOLETZKO et al., 1998).

On compare les valeurs obtenues chez les patients mucoviscidosiques à des patients sains considérés comme « normaux ». On observe une diminution des acides arachidonique et linoléique chez les patients atteints de mucoviscidose (BENABDESLAM et al., 1998).

Néanmoins ces études et les conclusions qui en découlent sont très variables car les analyses sont effectuées sur des composants sanguins différents ou des fractions lipidiques variables. Les techniques d'analyses sont également différentes ainsi que les séries étudiées. En effet, certains chercheurs vont ne s'intéresser qu'aux acides gras oméga-6 alors que d'autres étudient à la fois les oméga-3 et 6 (MC EVOY, 1975) (CAREN & CORBO, 1966).

Malgré cette variabilité, on remarque que chez 75 % des malades, il y a une altération du profil d'un acide gras particulier de la série oméga-6 ou oméga-3. Le taux d'acide linoléique est diminué de 10 à 50 % chez les malades aux niveaux sanguin et tissulaire (KUO et al., 1962). On remarque également que le taux d'acide arachidonique dans le lavage broncho-alvéolaire des malades est augmenté (GILLJAM et al., 1986). En ce qui concerne les oméga-3, l'acide docosahexaénoïque est diminué tant au niveau tissulaire que dans les phospholipides plasmatiques (FREEDMAN et al., 2004) (STRANDVIK et al., 2001).

L'étude du rapport acide arachidonique sur acide docosahexaénoïque (AA / DHA) démontre encore une fois la compétition existante entre les voies métaboliques oméga-6 et 3. Ces deux acides ont un rôle majeur dans le phénomène inflammatoire. En effet le DHA est le précurseur de molécules anti-inflammatoires et l'AA celui de molécules pro-inflammatoires. Le résultat de leur rapport va mettre en évidence une prédisposition du malade à produire plutôt des molécules pro ou anti-inflammatoires. Selon les travaux de FREEDMAN publié en 2004, les rapports AA / DHA des malades sont deux fois plus importants que ceux des patients sains au niveau de la muqueuse nasale notamment. Ces résultats appuient la théorie selon laquelle les patients mucoviscidosiques auraient un statut pro-inflammatoire (FREEDMAN et al., 2004). Chez ces patients, il pourrait être intéressant de conseiller la consommation d'aliments contenant des oméga-3 afin de diminuer leur profil inflammatoire.

Pour les patients, il est nécessaire de pouvoir trouver dans leur alimentation quotidienne les acides gras essentiels dont ils ont besoin. Mais il n'y a pas que les patients qui doivent connaître cela, le pharmacien doit se tenir au courant afin de pouvoir renseigner ces patients. En effet, la nutrition représente une part importante de l'officine qui regorge de compléments alimentaires. C'est pourquoi le pharmacien peut avoir un rôle à jouer dans la correction nutritionnelle des patients mucoviscidosiques.

3.3.3.5 Sources d'acides gras polyinsaturés

Un apport minimum et régulier d'acide linoléique et d'acide α -linoléique est nécessaire dans l'alimentation. La tendance générale est à l'augmentation des oméga-3 par rapport aux oméga-6.

En effet, suite à plusieurs études menées sur la supplémentation des malades en oméga-3, il en ressort qu'une augmentation de la consommation de DHA et / ou d'EPA est efficace pour modifier le statut en acides gras des malades. Le taux d'AA diminue inversement aux taux de DHA et EPA au niveau des phospholipides plasmatiques et des phospholipides des neutrophiles.

Dans certaines de ces études on remarque la réduction du nombre de molécules pro-inflammatoires (LTB_4) suite à l'augmentation de la production de LTB_5 par l'EPA qui est anti-inflammatoire. Ceci provoque également une amélioration de la fonction pulmonaire et une réduction du nombre de jours d'antibiothérapie dans certains cas (DE VIZIA et al., 2003). Néanmoins la prise d'oméga-3 entraîne un risque de peroxydation qui doit être évité par des apports en antioxydants alimentaires.

On sait que les précurseurs des acides gras polyinsaturés sont présents surtout dans les huiles végétales. Or, la composition des huiles en AGPI est différente, c'est pourquoi il est nécessaire de les choisir correctement afin de limiter la consommation en acide linoléique et d'augmenter celle en acide α -linoléique.

L'acide α -linoléique est présent en plus grande quantité dans les huiles de soja avec 7,8 %, lin avec 22,8 %, colza avec 9,2 %, caméline avec 38 %, et noix avec 12,3 % (KRIS – ETHEERTON et al., 2000).

L'acide linoléique est trouvé en forte quantité dans les huiles de tournesol et de pépins de raisin à raison d'environ 65 %, et dans l'huile d'olive à hauteur de 12,9 % (KRIS – ETHEERTON et al., 2000).

Le besoin physiologique minimal en acide linoléique est estimé à 2 % de l'apport énergétique (AE), ce qui équivaut à 4,4 g / jour pour un apport énergétique de 2000 Kcal / jour et celui de l'acide α -linoléique est estimé à 0,8 % de l'AE pour l'adulte, soit 1,8 g / jour.

Les acides gras à longue chaîne sont principalement présents dans des sources alimentaires animales. En effet pour les oméga-3, on les trouve dans les poissons et fruits de mer, et les oméga-6 dans la volaille, la viande et les œufs (tableau 3 et annexe 3) (ASTORG et al., 2004).

Tableau 3 : Teneur en acide linoléique et α -linoléique d'huiles végétales et d'autres aliments (ANSES, 2011)

Dans ce tableau on trouve les teneurs (en grammes pour 100 grammes d'aliments) de différentes familles d'aliments, en précurseurs de la famille des oméga-6 (acide linoléique) et de la famille des oméga-3 (acide α -linoléique). Les aliments qui contiennent le plus d'acide linoléique sont les margarines, les huiles, condiments et sauces. L'huile est aussi riche en acide α -linoléique.

Famille d'aliments	Teneur en g pour 100 g	
	Acide linoléique (LA)	Acide α -linoléique (ALA)
Beurre et crème	0,29 - 1,16	0,08 - 0,46
Biscuits sucrés	0,93 - 2,40	0,06 - 1,12
Boissons non alcoolisées	ND	0,19
Céréales et pâtes	1,64	0,04
Céréales petit déjeuner	0,21 - 2,30	0,04 - 0,09
Charcuteries et salaisons	2,45 - 10,74	0,20 - 4,52
Condiments et sauces	3,35 - 41,10	0,94 - 2,30
Crustacés et mollusques	0,02	0,00 - 0,77
Desserts lactés	0,01 - 0,17	0,01 - 0,02
Entrées et casse-croûtes	0,96	0,19
Fromages à pâte ferme	0,19 - 0,78	0,13 - 0,23
Fromages à pâte molle	0,22 - 0,69	0,10 - 0,16
Fromages à pâte persillée	0,54 - 0,64	ND
Fromages à pâte pressée cuite	0,29 - 0,71	ND
Fromages de chèvre	0,16 - 1,05	ND
Fromages fondus	0,15 - 0,60	0,05 - 0,21
Fromages frais	0,001 - 0,79	0,01 - 0,02
Laits	0,002 - 0,52	0,001 - 0,07
Légumes	0,23	ND
Légumes secs	0,81	ND
Huiles	1,00 - 75,20	0,00 - 12,40
Margarines	12,40 - 31,10	1,24 - 1,50
Œufs	1,59	0,07
Poissons et batraciens	0,00 - 4,30	0,00 - 0,38
Pommes de terre	0,09	0,03
Sucres	1,11 - 2,50	0,06
Viandes	0,15 - 1,99	0,02 - 0,22
Volailles	0,12 - 2,00	0,02 - 0,32
Yaourth	0,02 - 0,18	0,02 - 0,05

Toutes ces considérations autour de l'inflammation, des vitamines liposolubles, des acides gras essentiels, ou encore de l'impact de la nutrition dans la prise en charge de la maladie, permettent de mieux cerner les besoins des patients selon leur âge et la sévérité de leur atteinte. Il est important pour ces patients de savoir que près de chez eux, se trouve un professionnel qui connaît leur maladie et comprend leur attente. Ce professionnel pourrait être le pharmacien, se mettant à leur écoute et prodiguant ses conseils.

CONCLUSIONS GENERALES :

Le pharmacien doit comprendre que l'inflammation contre laquelle luttent les patients atteints de mucoviscidose n'est pas du tout similaire à l'inflammation qu'il rencontre tous les jours à l'officine car elle est continue. De plus, l'atteinte respiratoire est une des atteintes pathologiques principales de cette maladie.

Chez les mucoviscidosiques, c'est la défaillance de la protéine CFTR, par mutation de son gène, qui est responsable de la maladie. Les cellules dans lesquelles cette protéine est exprimée ne fonctionnent plus normalement et entretiennent le phénomène inflammatoire. Dans cette pathologie, on suspecte également la présence d'une inflammation intrinsèque mais ce sujet est encore en discussion. En général, l'inflammation est un phénomène bénéfique de courte durée dont le but est d'éliminer les agents pathogènes et réparer les lésions tissulaires. Ce processus fait intervenir les cellules du système immunitaire, des molécules plasmatiques et des médiateurs chimiques pro- ou anti-inflammatoires. Toutes ces molécules peuvent entretenir ou modifier la réponse inflammatoire.

Dans la mucoviscidose, l'inflammation n'est pas due qu'à une seule cause. En effet, lors du dysfonctionnement de CFTR, le chlore reste dans la cellule, le sodium et l'eau y sont réabsorbés ce qui déshydrate le mucus produit par les cellules caliciformes de l'épithélium bronchique et les cellules muqueuses des glandes de la sous-muqueuse. Le mucus déshydraté devient plus épais et son épuration par le système mucociliaire s'avère plus difficile. Le mucus est généralement une barrière de défense contre les pathogènes, or dans la mucoviscidose il ne permet pas leur élimination mais favorise leur adhésion. Les bactéries non éliminées peuvent se développer et s'étendre jusque dans les voies aériennes basses, créant une infection difficile à combattre. Toute infection entraîne la libération des cellules de l'immunité, notamment les PNN qui sont en première ligne car ce sont des agents de l'immunité innée. Lors de leur action, ils sont recrutés par des facteurs chimiotactiques (IL-8 notamment) et affluent en très grand nombre. Cependant, malgré leur présence, ils sont inefficaces sur certaines bactéries telles que *Pseudomonas aeruginosa*, qui restent sur le site infectieux.

Ce type d'infection est généralement bénin chez un individu sain, mais chez le mucoviscidosique ces infections sont sévères et provoquent un afflux de PNN qui ne parvient pas à les éradiquer. Ces PNN vont libérer des cytokines pro-inflammatoires, des protéases et des espèces réactives de l'oxygène provoquant un stress oxydatif délétère pour les membranes cellulaires. Apparaît alors un cercle vicieux infection / inflammation. Les patients reçoivent donc de nombreux traitements antibiotiques et anti-inflammatoires afin d'améliorer leur état respiratoire.

Cependant, les bactéries représentent seulement une cause de l'altération de l'aggravation de l'état respiratoire ; il en existe d'autres. On pense que l'alimentation, notamment la prise de lipides, peut avoir un rôle à jouer sur le processus inflammatoire. En effet, parmi les lipides, on trouve des acides gras, dont certains sont considérés comme essentiels. Certains acides gras essentiels comme les oméga-6 ont des propriétés pro-inflammatoires. Ils permettent la synthèse de prostaglandines PGE_2 et de leucotriènes LTB_4 dont le rôle dans l'inflammation est primordial. Au contraire, les acides gras oméga-3 sont protecteurs vis-à-vis de l'inflammation car ils produisent des leucotriènes LTB_5 dont le pouvoir inflammatoire est beaucoup plus faible. Il serait intéressant de pouvoir rééquilibrer cette balance des acides gras au niveau alimentaire, afin de limiter l'inflammation qu'ils induisent.

En plus de l'inflammation, les patients mucoviscidosiques subissent d'autres atteintes telles que l'insuffisance pancréatique exocrine qui empêche l'absorption de nombreux nutriments. C'est pourquoi, il faut que ces patients suivent une alimentation hypercalorique, hyperprotidique et hyperlipidique. Alors pourquoi ne pas essayer de résoudre les deux problèmes avec la même solution ? En effet, une alimentation plus riche en lipides est nécessaire car dans la mucoviscidose les dépenses énergétiques des patients sont beaucoup plus élevées que chez les individus sains. Que ce soit l'énergie nécessaire à la croissance, ou à l'activité physique, ou à l'augmentation du travail des muscles respiratoires, la consommation énergétique est grande. Or l'énergie est apportée par les lipides, tout comme les calories et les acides gras. La balance énergétique qui se négative dans la mucoviscidose est un important problème car il peut survenir suite à des dépenses énergétiques trop élevées ou des apports énergétiques (alimentaires) trop faibles. C'est pourquoi les enfants sont souvent plus maigres et plus petits que leurs congénères du même âge. On sait également que des apports insuffisants aggravent la dégradation pulmonaire. En effet, à la moindre infection, le coût énergétique pour lutter contre les pathogènes risque d'aggraver la négativation de la balance énergétique s'il y a une insuffisance d'apport.

Or, on sait que les lipides sont les constituants majeurs des membranes cellulaires et que s'ils sont détruits lors d'une infection et ne peuvent pas être renouvelés par carence d'apports, alors l'inflammation sera persistante au niveau du site infectieux. C'est pourquoi la consommation de lipides permet de restaurer les membranes cellulaires, de maintenir une balance énergétique correcte et d'apporter les acides gras essentiels, notamment les oméga-3 qui sont des molécules anti-inflammatoires.

Les lipides ingérés permettent également d'absorber les vitamines liposolubles A, D, E, K. La vitamine A et la vitamine D ont un rôle dans la régulation de l'immunité. La vitamine A stimule la croissance et la différenciation des cellules immunitaires.

La vitamine D permet l'activation des lymphocytes T (immunité acquise) lors de leur rencontre avec les pathogènes. La vitamine E quant à elle est un antioxydant naturel qui protège les membranes cellulaires. Cette vitamine est absorbée plus facilement par la présence d'acides gras oméga-3. Les vitamines ont besoin des acides gras pour être absorbées et jouer leur rôle dans l'immunité. C'est pourquoi les acides gras oméga-3 qui ne sont pas pro-inflammatoires doivent être favorisés dans l'alimentation par rapport aux oméga-6.

On s'aperçoit que la nutrition est un facteur intéressant dans la prise en charge de l'inflammation pulmonaire et peut diminuer la vitesse de dégradation des fonctions respiratoires et aider à lutter contre les bactéries responsables d'infections chroniques. C'est la raison pour laquelle, dans cette thèse sont abordés le thème de l'inflammation dans la mucoviscidose et ce que la nutrition peut lui apporter en termes d'amélioration. Certains essais de prises en charge nutritionnelles tentent soit d'améliorer la balance oxydants / antioxydants, soit de privilégier la production de prostaglandines anti-inflammatoires par les acides gras oméga-3. Ces premiers résultats nécessitent des études plus complètes afin d'être intégrés dans la prise en charge globale de la maladie (MUNCK, 2000).

Suite à ces données théoriques et bibliographiques, il est essentiel de connaître le point de vue de ceux qui côtoient ces personnes malades tous les jours. Un livre ou un article dans une revue ne donnera jamais son point de vue ni son ressenti vis-à-vis d'une personne malade. Dans cette pathologie les patients sont souvent des enfants, c'est pourquoi j'ai jugé utile de rencontrer un pédiatre de ville, le Dr PETITGAND. Le choix de rencontrer le Dr DERELLE, qui est pneumo-pédiatre à l'Hôpital d'Enfants de Nancy, me semble essentiel car elle s'occupe de très nombreux patients ayant cette maladie. Il est intéressant de pouvoir comparer la pratique de ces deux médecins, ainsi que leur vision du rôle du pharmacien dans la prise en charge de cette pathologie. Cependant, il manque des avis cruciaux qui sont ceux de l'entourage d'un patient. En effet, la famille n'a pas la même vision du malade que le corps médical. C'est pourquoi j'ai recueilli le témoignage d'Elisabeth, la compagne de Thierry atteint de mucoviscidose. Pour bien comprendre une pathologie, il est nécessaire d'en connaître plusieurs aspects : ce que l'on sait par la littérature et qui a été évoqué dans les trois premières parties de cette thèse, mais également ce que peuvent nous apprendre les personnes directement concernées par la maladie.

ENTRETIENS :

Dans cette partie, je vais présenter et analyser les témoignages et informations que j'ai recueillis auprès de trois interlocuteurs car je souhaitais compléter l'aspect théorique et savoir comment se déroule au quotidien la prise en charge d'un patient malade. Je me suis entretenu avec le Dr Jocelyne DERELLE, pneumo-pédiatre et responsable du CRCM pédiatrique au CHU de Nancy, avec le Dr Bernard PETITGAND, pédiatre de ville à Hagondange (Moselle) et avec Elisabeth, la femme d'un patient mucoviscidosique. J'ai choisi ces trois personnes pour leurs vécus complémentaires. En effet, le Dr DERELLE côtoie ces enfants tous les jours, c'est pourquoi son expérience me permet de mieux cerner la pathologie mais également les attentes des médecins hospitaliers vis-à-vis des pharmaciens. Le Dr PETITGAND est pédiatre et il m'a semblé important de le questionner sur sa pratique et son rôle auprès de ces enfants en tant que médecin de ville. Quant à Elisabeth, j'ai choisi de lui demander tout ce qui se passe en dehors de l'hôpital et des traitements car avoir un point de vue médical est incontournable mais avoir le témoignage d'une personne vivant avec un patient malade permet de comprendre d'autres aspects de la maladie et son retentissement dans la vie quotidienne.

A travers ces trois entretiens, j'ai cherché à définir quel serait le rôle optimal pour le pharmacien d'officine dans la mucoviscidose. Il est intéressant de comparer les idées émises par les différents praticiens ainsi que leur vision respective du rôle du pharmacien. En effet, en tant que pharmacien mon point de vue est complémentaire de celui des autres professionnels de santé. Il s'agit d'effectuer un travail collaboratif pour améliorer la vie de ces patients. C'est pourquoi, j'ai retranscrit ici mes trois entretiens puis j'ai développé des conseils que chaque pharmacien pourrait donner à des patients ayant cette maladie, et ainsi établir avec eux une relation de confiance.

Le Dr DERELLE, représente le médecin de référence pour tous les patients mucoviscidosiques qui sont traités au CHU de Nancy. En effet, les parents établissent avec elle une véritable relation de confiance. Néanmoins, elle est en contact avec les autres professionnels de santé tels que les pédiatres de ville ou les médecins traitants des enfants, les diététiciennes, les infirmières, les psychologues. Elle possède également le numéro de tous les pharmaciens de la région. En effet, les doses d'antibiotiques sont parfois très fortes et dépassent les recommandations de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) du médicament. Afin de ne pas être assaillie par les coups de téléphone des pharmaciens s'inquiétant de telles posologies, elle préfère anticiper et prévenir le pharmacien que l'ordonnance est correcte et ne contient pas d'erreur de dosage. C'est pourquoi, elle adresse directement un fax contenant la nouvelle ordonnance au pharmacien. En effet, malgré une explication donnée à la famille sur l'obligation de traiter l'enfant par des doses fortes, le pharmacien non avisé se doit de tout remettre en question et cela perturbe les parents s'il vient à évoquer un défaut de posologie.

C'est pourquoi, le Dr DERELLE regrette que le pharmacien d'officine ne soit pas plus impliqué dans la prise en charge de cette pathologie. Les cas de mucoviscidose en Lorraine représentent 300 patients. Or la Lorraine compte environ 800 officines, on comprend donc que chaque pharmacie ne compte pas forcément un patient atteint de mucoviscidose dans sa patientèle. Ainsi, dans la pratique, n'étant pas confronté fréquemment à cette pathologie, nous n'avons pas l'expérience des traitements, notamment des doses d'antibiotiques prescrites. J'ai donc jugé utile de développer ici des points faciles à retenir et des conseils que tout pharmacien pourrait donner à un patient mucoviscidosique, ou à ses parents. Le rôle du pharmacien est aussi d'aider les parents ou les patients malades à mieux comprendre leur traitement.

Ce dernier est parfois très lourd et comprend de nombreuses molécules comme j'ai pu le constater sur les ordonnances de deux enfants (de 9 et 14 ans) que m'a présentées le Dr DERELLE lors de notre entretien (Annexes 4 et 5). A la vue de ces ordonnances, j'ai compris que la prise en charge de ces patients est très difficile et que le quotidien de ces enfants tourne, en grande partie, autour des médicaments. Dans la mucoviscidose, des suppléments vitaminiques sont nécessaires lorsque le patient souffre d'insuffisance pancréatique exocrine (IPE). En tant que pharmacien, mon premier réflexe est de penser qu'il est intéressant de proposer des compléments alimentaires à base de vitamines à ces patients, or à la vue des ordonnances contenant déjà plus d'une dizaine de molécules, je revois mon point de vue. Il serait complètement aberrant de proposer à ces patients la prise de médicaments supplémentaires. En effet, à l'âge de 10 ans, les enfants ayant une IPE ont déjà un traitement quotidien (sans produits superflus) les obligeant à prendre environ 25 comprimés. Le Dr DERELLE émet alors une demande, qui de prime abord, ne m'interpelle pas. En effet, elle souhaiterait qu'en tant que pharmacien connaissant cette pathologie, je cherche toujours à dispenser au patient le médicament le plus petit possible, qu'il soit générique ou non. En effet, il ne m'était pas venu à l'esprit que la plupart des patients prenant ces médicaments sont des enfants. Cela nous amène à discuter des génériques. Les génériques ne sont pas toujours identiques au produit de référence d'un point de vue galénique. En effet, certains médicaments, destinés aux enfants, sont aromatisés afin de faciliter la prise or le générique n'a pas du tout le même goût et il est difficile pour l'enfant d'accepter ce traitement. Il semble que dans certains cas la mention « non substituable » soit nécessaire, voire indispensable. En effet, cela permettrait d'augmenter l'observance du traitement.

Me vient alors une question sur l'observance de ce traitement médicamenteux. Comme je le soupçonnais, le Dr DERELLE me confirme que l'observance est parfois difficile en raison du nombre important de médicaments que le patient doit prendre. Lors des consultations, les enfants lui expliquent qu'ils continuent à prendre certains médicaments car ils leur trouvent des effets

bénéfiques et qu'ils en abandonnent d'autres car le traitement devient pesant. Il est alors nécessaire de refaire le plan de prise du traitement. Celui-ci est, de toute façon, révisé chaque année en fonction des changements dans le mode de vie de l'enfant. Le traitement ne repose pas seulement sur la prise de médicaments, il s'accompagne également de séances de kinésithérapie respiratoire. La kinésithérapie représente une aide à l'expectoration pour ces patients. Le Dr DERELLE m'explique qu'à Nancy, contrairement à la plupart des centres, la kinésithérapie respiratoire est mise en place dès que le diagnostic de mucoviscidose est posé. Dans d'autres centres, elle ne commence généralement qu'à l'apparition des symptômes respiratoires.

Les symptômes respiratoires sont dus à la viscosité du mucus. En effet, comme je l'ai décrit dans la seconde partie, le mucus s'épaissit et les cils éprouvent de grandes difficultés à le faire remonter jusqu'à la trachée par le phénomène d'épuration mucociliaire. C'est pourquoi ces patients ont besoin de séances de kinésithérapie afin de favoriser l'expectoration du mucus dont la vitesse d'évacuation est nulle dans la mucoviscidose. Lorsque les patients subissent une greffe pulmonaire, le mucus redevient normal et les cils peuvent à nouveau jouer leur rôle correctement. Car, dans cette pathologie, il n'y a pas de rechute ni de récurrence de la pathologie après la greffe. La greffe reste, actuellement le seul moyen pour les patients de survivre de l'atteinte pulmonaire. Cependant, cette dernière n'est pas systématiquement la cause du décès, les patients peuvent également mourir d'insuffisance hépatique.

L'atteinte pulmonaire, qui est un des symptômes les plus importants de la maladie, s'aggrave par la présence de bactéries telles que *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, et encore d'autres. Afin d'éviter toute contamination, il est préférable pour les patients de connaître les milieux où l'on peut trouver ces bactéries. Il s'agit de milieux chauds et humides, c'est pourquoi le Dr DERELLE rappelle qu'il faut éviter d'avoir de l'eau stagnante dans la maison, ne pas fréquenter des lieux tels que Center Parcs ou Thermapolis qui sont des centres où il y a de fortes quantités d'eau qui stagne. Mais les bactéries peuvent également se loger sur le matériel nécessaire aux aérosols. C'est pourquoi, en tant que pharmacien, il est important de rappeler au patient (ou aux parents) de bien nettoyer le matériel de nébulisation après chaque utilisation.

Il n'est pas inutile de réexpliquer au patient comment nettoyer son matériel :

- Après chaque utilisation :
 - Démonter le nébuliseur.
 - Rincer l'embout buccal ou le masque et les différentes parties du nébuliseur à l'eau tiède.
- Une fois par jour :
 - Démonter le nébuliseur
 - Nettoyer l'embout buccal ou le masque et le nébuliseur, démonté, à l'eau tiède et au détergent.
 - Rincer les différentes parties à l'eau courante, chaude
- Une fois par semaine :
 - Démonter le nébuliseur.
 - Nettoyer l'embout buccal ou le masque et le nébuliseur, démonté, à l'eau tiède et au détergent et rincer. Désinfecter les différentes parties soit par ébullition en les laissant 5 minutes dans de l'eau bouillante, soit au lave - vaisselle à 70°C pendant 30 minutes, soit dans un stérilisateur pour biberons, soit par trempage dans une solution désinfectante en respectant bien les dilutions et temps de trempage.
 - Bien rincer.
- Toujours après avoir nettoyé, rincé et désinfecté:
 - Bien sécher les différentes parties avec du papier jetable propre, type essuie-tout.
 - S'assurer que les différentes parties du nébuliseur sont bien sèches avant de les réemboîter.
 - Conserver au sec et à l'abri de la poussière.

Je demande alors au Dr DERELLE quel serait l'impact d'une infection par le virus de la grippe ou un autre virus respiratoire. Elle m'informe que l'apparition de tels virus serait soit un starter à la colonisation des voies aériennes par de nouvelles bactéries, soit la cause de l'aggravation des infections déjà présentes. Il est nécessaire pour les patients de recevoir le vaccin contre la grippe tous les ans. Je pense qu'un pharmacien ayant connaissance qu'un patient de son officine est atteint de mucoviscidose, devrait lui rappeler l'importance de cette vaccination dans l'évolution de sa maladie. Cependant, en France, le choix de la vaccination est une décision libre et certaines personnes y sont toujours réfractaires, peut-être par peur de certains adjuvants tels que l'oxyde d'aluminium présent dans les vaccins.

Il est donc important que le pharmacien appuie le médecin dans la direction de la vaccination vis-à-vis des parents ou des patients eux-mêmes. En général, les patients malades sont conscients des risques et ne refusent pas la vaccination. Si les patients sont victimes de surinfections, le traitement sera encore alourdi par la prise d'antibiotiques supplémentaires. En effet, dans la mucoviscidose, à la moindre infection, les antibiotiques sont systématiques. Le Dr PETITGAND me rappelle qu'en prenant de nombreux antibiotiques, la résistance des germes augmente. C'est pourquoi, il est difficile de soigner les patients ayant des infections récurrentes. Un des autres problèmes des antibiotiques est leur tolérance. En effet, le Dr PETITGAND me parle du risque d'allergie ou de syndrome gastro-intestinal provoqué par certains antibiotiques.

L'insuffisance respiratoire est déjà grave par elle-même, mais la vie quotidienne des patients est encore plus difficile lorsqu'ils sont atteints d'IPE. En effet, en cas d'IPE la mise en place des traitements est très rapide. Le Créon® (enzymes pancréatiques, nécessite une autorisation temporaire d'utilisation) est le premier médicament à être donné. A l'âge de 2 mois, on peut supplémenter en vitamine E (prise quotidienne). La supplémentation en vitamine K se fait chez tous les nourrissons qui bénéficient de l'allaitement maternel, ainsi que chez les nourrissons atteints de mucoviscidose pendant 1 an. Puis cette supplémentation se poursuit si l'enfant doit prendre de nombreux antibiotiques ou s'il présente une atteinte hépatique. La vitamine D, quant à elle, se prend au rythme d'une ampoule tous les trois mois. Une autre vitamine liposoluble, la vitamine A, n'est jamais supplémentée. En effet, il s'agit souvent d'un problème au niveau du transporteur (protéine RBP) de la vitamine A et non de la vitamine elle-même. C'est pourquoi on ne supplémente pas car toute surcharge en vitamine A risquerait d'entraîner une cirrhose hépatique.

Cependant, le traitement ne s'arrête pas là. Il est intéressant de voir le rôle que jouent les médicaments antiacides, comme par exemple les IPP (inhibiteurs de la pompe à protons) ou les antihistaminiques H2. Ils sont utilisés pour traiter le reflux gastro-œsophagien (RGO) mais ils ont également la capacité d'augmenter les effets des extraits pancréatiques. Une autre qualité de ces molécules est, qu'en diminuant l'acidité gastrique, ils diminuent également les symptômes respiratoires. Je me demande alors comment sont évalués ces symptômes respiratoires et les autres atteintes qui affectent le patient. Le Dr DERELLE m'explique que tous les 3 mois, les patients sont revus en consultation et subissent à chaque fois de nombreux examens. L'examen du souffle par la mesure du VEMS (volume expiratoire maximal par seconde) en fait partie. Mais ce n'est pas tout, le patient se soumet également à un examen des selles, une prise de sang, une radiographie, une visite chez le médecin, une consultation dentaire (pose d'une solution filmogène sur les dents car les patients prennent de nombreux médicaments sous forme de sirop), une visite chez le kinésithérapeute et une visite chez le diététicien.

Cette visite chez le diététicien est une nécessité comme le démontre la troisième partie dans laquelle j'évoque le problème de la dénutrition des patients. Le Dr DERELLE m'informe que les enfants malades reçoivent une consultation diététique 1 fois / mois lors de la première année, avec des pesées régulières. Afin d'éviter cette dénutrition, l'alimentation des patients doit être hypercalorique, hyperprotidique, hyperlipidique et enrichie en sel.

Dans le cas des nourrissons, l'alimentation la plus conseillée est l'allaitement maternel. Le relais s'effectue ensuite par un lait maternisé normal (1^{er} âge ou 2^{ème} âge) ou AR (anti-régurgitation). Par contre la préparation Cystilac®, dont nous avons évoqué l'utilité, n'est plus du tout employée actuellement. Dans le lait, on ne trouve pas assez de sel, c'est pourquoi il est nécessaire d'y ajouter du sel (gélules préparées à la pharmacie). On peut également donner des biberons contenant un soluté de réhydratation type Adiaril®, entre deux biberons de lait. Le goût pourrait cependant être amélioré.

Nous avons vu que dans la mucoviscidose, les besoins nutritionnels sont augmentés. Les ANC doivent être compris entre 130 et 150 % par rapport aux ANC des personnes saines. Ayant évoqué l'importance des oméga-6 et 3 dans l'inflammation et la malnutrition, je me demande lesquels il faut privilégier afin de diminuer le phénomène inflammatoire et corriger leur malabsorption. Le Dr DERELLE me dit qu'aucune de ces deux familles n'est à privilégier, puisque la malabsorption est corrigée par les extraits pancréatiques car, pour normaliser leur situation lipidique, les patients seraient obligés d'avalier « plusieurs tonnes de poissons par jour ».

Je demande au Dr DERELLE quels sont alors les aliments à conseiller et à éviter chez les patients. La réponse est sans appel : ils doivent manger ce qu'ils veulent et ce qu'ils aiment. Il est préférable cependant qu'ils limitent leur consommation de sucres rapides (bonbons, sodas très sucrés...) afin d'éviter la survenue d'un diabète qui leur vaudrait encore un traitement supplémentaire : l'insuline. Or, comme j'ai pu le constater au cours de cet entretien, la liste des médicaments est déjà suffisamment longue. Néanmoins, je trouve qu'il est intéressant pour nous, pharmaciens, d'avoir conscience de la lourdeur thérapeutique d'une telle pathologie. Nous devons aussi comprendre qu'il est important pour ces enfants de pouvoir vivre le plus normalement possible. En effet, avec tous les désagréments qu'ils subissent déjà, y a-t-il vraiment un intérêt à leur imposer en plus un régime particulier ? En y réfléchissant, la question nutritionnelle me semble secondaire et répond en partie à la problématique de ma thèse. En effet, j'émettais l'hypothèse d'une correction nutritionnelle de l'inflammation, or je m'aperçois que les patients ne pourront pas remplacer leur traitement médicamenteux, mais peut-être l'alléger. Néanmoins, il est intéressant de voir comment l'alimentation peut jouer sur les différents systèmes de l'organisme.

Alors que je comprends l'intérêt pour ces enfants de conserver une vie normale, je me demande si la pratique d'une activité physique n'est pas contre-indiquée lorsque l'on est atteint de mucoviscidose. En effet, l'activité physique a comme vertu d'améliorer la réponse immunitaire. Lors d'une activité physique modérée, les PNN sont stimulés et on observe une augmentation du chimiotactisme, de la phagocytose et de l'explosion oxydative. On peut également s'apercevoir que les taux plasmatiques d'IL-1 et 6 sont augmentés en réponse à l'exercice physique. Cependant, même si cela peut favoriser un peu plus l'inflammation, le sport permet de garder une vie sociale très importante pour l'enfant malade. Le Dr DERELLE insiste, comme pour l'alimentation, sur le fait que l'enfant doit pratiquer un sport qu'il aime. Le sport n'est aucunement déconseillé, si ce n'est la plongée. La piscine fait parfois polémique à cause du risque de contamination bactérienne mais le Dr DERELLE l'autorise.

Le sport peut être pratiqué tout en respectant la tolérance respiratoire du patient. L'enfant peut même participer à des sports collectifs mais à des postes tels qu'arbitre par exemple. De plus, la pratique du sport en milieu scolaire n'est pas interdite, mais une lettre est adressée par le Dr DERELLE à l'établissement scolaire afin de ne pas forcer l'enfant et le laisser faire selon ses capacités.

Suite à cet entretien, je comprends que la mucoviscidose n'est pas une pathologie anodine et nécessite beaucoup d'efforts de la part des patients et de leur famille. En tant que pharmacien, j'ignorais de nombreuses choses dont m'a parlé le Dr DERELLE et malgré le peu de patients rencontrés à l'officine, je pense qu'il est important de connaître quelques notions sur la mucoviscidose. De plus, nous sommes amenés à délivrer les médicaments aux patients et le fait de connaître sa pathologie ne fera qu'augmenter sa confiance en nous, c'est pourquoi le dialogue médecin / pharmacien est très important.

Le Dr PETITGAND, quant à lui, me signale qu'il ne voit plus du tout de patients mucoviscidosiques. En effet, depuis 10 ans il n'a vu aucun de ces patients. Dans sa carrière, il a eu l'occasion de dépister 1 patient et d'en suivre 4 autres. Le cas ayant été dépisté par le Dr PETITGAND reposait sur des symptômes tels que l'hypotrophie générale de l'enfant, la toux et un défaut de prise de poids. Ce sont ces signes qui l'ont poussé à demander un test de la sueur. Le test s'étant avéré positif, il a dû annoncer le diagnostic aux parents. En effet, il a dû expliquer la maladie (pathogénèse, symptômes, évolution...) et faire face à la culpabilité des parents après leur avoir dit qu'il s'agissait d'une maladie génétique.

Je lui demande alors si les parents n'amènent pas leur enfant plus souvent en consultation. Le Dr PETITGAND me dit que les patients, dont la mucoviscidose est traitée, vont directement chez le Dr DERELLE. Ils peuvent néanmoins venir vers lui en cas d'absence du Dr DERELLE ou s'ils ne peuvent pas se rendre à Nancy.

Il est tout à fait possible pour le Dr PETITGAND de renouveler le traitement de ces enfants, car les parents connaissent bien les médicaments que prennent leurs enfants et ont toujours une ancienne ordonnance dans leur dossier. Néanmoins, il m'explique que si les patients venaient à son cabinet, la consultation prendrait beaucoup de temps car lors d'une infection, il est nécessaire de trouver le bon antibiotique. Or à Nancy, les prélèvements sont rapidement effectués et analysés et l'antibiothérapie peut être mise en place de suite. Certains enfants ne savent pas qu'ils sont atteints par cette pathologie.

Comme nous l'a précisé le Dr DERELLE, les nourrissons dont la mère accouche au Luxembourg par exemple, ne sont pas dépistés. Or ces nourrissons peuvent très bien consulter un pédiatre de ville.

En effet, si l'enfant est mucoviscidose, mais n'est pas dépisté, il viendra plus souvent en consultation pour des infections. Le Dr PETITGAND m'explique que devant l'augmentation des pneumopathies, si des épisodes de diarrhées surviennent en dehors des périodes épidémiques, il est intéressant de rechercher une mucoviscidose, surtout si l'enfant devient hypotrophique.

Le Dr PETITGAND me signale qu'il est inutile de rechercher une mucoviscidose sur un enfant bien portant. Les enfants atteints sont très souvent maigres, malgré un bon appétit. Je lui demande comment on remarque qu'un nourrisson est hypotrophique. Il m'explique qu'une cassure survient au niveau de la courbe de poids. En ce qui concerne la mucoviscidose, celle-ci apparaît dans les premiers mois de la vie. Cependant, si l'enfant mange bien et qu'il n'y a pas de signes digestifs, on peut passer à côté du diagnostic de mucoviscidose. De plus, la stéatorrhée (un des signes digestifs importants) ne joue pas sur la consistance des selles qui est similaire à celle d'un nourrisson sain.

Le Dr PETITGAND me fait également remarquer qu'un enfant mucoviscidose bien suivi et bien traité présente souvent un surpoids dû au régime hypercalorique. Toutefois il est inutile de chercher à faire maigrir ces enfants, qui ont besoin de leurs réserves au cas où une infection se déclencherait entraînant une perte de poids.

Je demande alors au Dr PETITGAND, quel type d'alimentation il préconiserait pour ces enfants et ces nourrissons. Sa première réponse concerne l'hydratation. En effet, il insiste sur le fait que l'enfant doit boire au moins 200 mL / kg, peu importe le type d'alimentation qu'il reçoit. Si l'allaitement n'est pas fait par la mère, il rejoint le Dr DERELLE et conseille un lait normal, voire un complément hyperprotéiné en fonction de la courbe de poids.

Me vient alors la question de la supplémentation vitaminique chez les nourrissons sains. Le Dr PETITGAND m'indique que dans notre région, à cause du faible degré d'ensoleillement, il est important de donner de la vitamine D.

La prise se fait en gouttes jusqu'à 18 mois puis par cure les années suivantes (ampoules). Il me précise également l'importance de la vitamine D pour les adolescentes en prévention de l'ostéoporose. Cela rejoint le cas des patients mucoviscidosiques qui courent également un risque d'ostéoporose.

En ce qui concerne la vitamine K, le Dr PETITGAND la prescrit au rythme d'1 fois / semaine pendant 3 mois. En effet, depuis 1979, la supplémentation était systématique chez tous les nouveau-nés jusqu'à ce qu'on lui découvre des risques cancérigènes. Depuis, elle n'est donnée qu'aux nourrissons recevant un allaitement maternel. Chez les nourrissons sains, il n'y a pas de supplémentation en vitamine K. A la différence de ces enfants, la supplémentation des mucoviscidosiques ne s'arrête pas.

Suite à cet entretien avec le Dr PETITGAND, je comprends que la majorité des patients, voire la totalité ne passe plus par les consultations du pédiatre de ville et sont directement pris en charge à l'hôpital. De plus, le dépistage par le test de la sueur, même s'il est demandé par le pédiatre, peut parfois être mal effectué dans un laboratoire d'analyses qui n'a pas l'habitude d'en faire. C'est pourquoi, je pense qu'il est important dans cette pathologie de faire le diagnostic rapidement et de façon certaine. La rapidité du diagnostic et de la prise en charge aura un effet positif sur les conséquences de la pathologie. De plus, les analyses étant réalisées sur des enfants, il est impératif qu'elles soient bien effectuées. C'est ce qui me fait penser que dans ce domaine, l'hôpital reste le plus qualifié. Je comprends également qu'un patient atteint par la mucoviscidose, ne doit pas être traité de la même façon qu'un autre enfant.

En effet, lors des consultations au cabinet du Dr PETITGAND, le rendez-vous de ces enfants doit être placé soit tout au début, soit tout à la fin de consultations, afin de limiter la transmission des germes entre les enfants. De plus, le traitement des infections nécessitant des analyses de germes et des antibiogrammes peut prendre du temps en ville et sera beaucoup plus efficace à l'hôpital. La prise en charge en ville de ces enfants pose des contraintes qui n'existent pas à l'hôpital, c'est pourquoi je comprends que même d'un point de vue organisationnel, il est préférable que ces enfants se rendent en milieu hospitalier.

Afin de compléter le point de vue du corps médical et des professionnels de santé, j'ai pris contact avec Elisabeth dont le compagnon, Thierry, était atteint de mucoviscidose. Thierry est aujourd'hui décédé mais sa compagne m'a expliqué que leur couple était fusionnel et que, grâce à son métier de psychothérapeute, elle comprenait très bien le ressenti de son compagnon. Elle travaille d'ailleurs aujourd'hui avec de nombreux patients mucoviscidosiques, en tant que psychothérapeute.

Je lui demande s'ils ont eu des enfants. La réponse est négative car Thierry ne voulait pas, même s'ils auraient pu avoir recours à l'insémination artificielle. Elle me précise également, qu'en cas de dépistage prénatal positif à la mucoviscidose, elle aurait mis un terme à la grossesse, car aucun des deux n'aurait voulu faire porter cette maladie à leur enfant.

Elle m'explique que Thierry souffrait d'une mucoviscidose essentiellement respiratoire et que les signes digestifs ne sont apparus qu'à l'âge de 22 ans. Lorsqu'ils se sont rencontrés, elle ignorait qu'il avait cette maladie et Thierry faisait tout pour le lui cacher. Elle ne l'a appris qu'au bout de deux mois de relation car il ne le faisait pas savoir autour de lui. Ses amis proches et sa famille étaient au courant, mais il n'en parlait qu'avec sa compagne et sa famille. Il essayait toujours de prendre le dessus sur la situation et de vivre le plus normalement possible. Cependant, elle me précise que, selon elle, cela était parfois une contrainte supplémentaire voire une erreur.

Elle me raconte une anecdote sur son rôle de témoin à un mariage, alors qu'il pouvait se passer d'oxygène mais que cela lui était inconfortable. Il ne voulait pas utiliser d'oxygène lors de la cérémonie pour ne pas gâcher les photos. Il en avait besoin malgré tout, et s'éclipsait par moment pour aller prendre de l'oxygène qu'ils avaient caché dans leur voiture. Voici comment Elisabeth nous décrit cette volonté de la part de son compagnon de ne pas se sentir différent : « Je pense que c'était vraiment sa particularité que de souhaiter à ce point dissimuler la mucoviscidose. Des mois plus tard, quand ça n'a plus été possible, ça a été un cap très difficile à passer. Je me souviens qu'il m'a dit un jour (ou même plusieurs fois): "Le plus difficile, ce n'est pas d'être malade; c'est de l'être sous ton regard". »

Alors que la situation de son compagnon se dégradait, elle voulait l'aider au mieux sans pour autant paraître condescendante. Et pour l'aider sans le lui faire savoir, elle le surveillait discrètement. Un jour, pour une histoire de poubelle qu'elle avait descendue à sa place voyant que cela lui était pénible, ils ont eu une longue discussion sur le fait qu'il se rendait compte qu'elle l'épiait et qu'il avait du mal à l'accepter.

Je lui demande alors comment les parents de Thierry réagissaient vis-à-vis de la maladie de leur fils et quelle avait été leur réaction lorsqu'ils ont découvert qu'il était mucoviscidosique. Elle m'explique que Thierry faisait partie d'une famille de 5 enfants (3 sœurs aînées et une sœur jumelle) et qu'il était le seul à être touché par la pathologie.

Le diagnostic a été posé vers l'âge d'1 an. Suite à cette découverte, les autres enfants ont aussi été testés mais seul Thierry était malade. Cela a provoqué de gros bouleversements au sein de la famille. En effet, sa maman a arrêté de travailler (elle était comptable) pour s'occuper de lui.

Son père a mal supporté le fait que la maladie ait touché son seul fils. Quelques temps après les parents ont divorcé et la maman a refait sa vie avec un homme qui a pris les choses « à bras le cœur », comme le dit Elisabeth, et qui a tout fait pour faciliter la vie de sa compagne.

Voici la vision d'Elisabeth quant à la vie de Thierry au sein de la famille : « Je pense que ce qui a été difficile à vivre pour Thierry au sein de cette famille, c'était que tout le monde était très conditionné par un esprit de réussite sociale, et dans ma famille également. Je veux dire par là qu'il fallait faire d'excellentes études, réussir professionnellement, avoir une certaine ambition... La mucoviscidose a entravé les ambitions, c'est évident, et je pense que Thierry n'a pas pu s'accomplir comme il le souhaitait. Ses parents ont tout fait pour le pousser le plus loin possible, mais était-ce pour lui un stimulant ou une contrainte de plus, je ne sais pas exactement...

Les sœurs étaient très protectrices, déjà de par le fait qu'elles étaient les aînées (11 ans de différence avec la 1^{ère} sœur). Elles ont aussi été "conditionnées" à s'adapter à la mucoviscidose, qui a régi une partie de leur vie, ce qui est d'ailleurs profondément injuste, mais c'est comme ça. ».

Elisabeth m'apprend que Thierry était orthophoniste spécialisé pour les enfants sourds profonds. Il a pu pratiquer son métier pendant 3 ans (temps complet, puis $\frac{3}{4}$, puis mi-temps). Cependant le choix de ce métier nous ramène à la pratique en milieu hospitalier qui le surexposait aux bactéries. Quant à leur vie de couple, elle a duré 5 ans dont 4 de vie commune. Thierry a passé la dernière année presque entièrement à l'hôpital.

Je comprends, à travers le témoignage d'Elisabeth, que la mucoviscidose est une maladie qui peut tout changer dans la vie d'une famille. L'acceptation du diagnostic est difficile pour les parents qui savent qu'un jour ils vont perdre leur enfant. Grâce à Elisabeth, j'ai pu avoir un aperçu du ressenti de toute la famille ainsi que de celui de Thierry. Son combat pour vivre une vie normale me ramène aux propos du Dr DERELLE qui insistait sur l'importance pour les patients mucoviscidosiques de mener une vie la plus normale possible. L'exemple de Thierry me montre que la volonté de toujours paraître bien nécessite d'énormes efforts.

Conclusions personnelles :

Tous ces entretiens et témoignages me permettent de voir que le pharmacien d'officine n'a pas assez de connaissances concernant cette pathologie. Les conseils que nous pouvons dispenser à ces patients ne sont pourtant pas compliqués et j'ai voulu les regrouper dans cette partie où je résume tout ce qui me semble important. Comme je l'ai déjà mentionné, le pharmacien d'officine n'est pas directement impliqué dans les parties dépistage et diagnostic de la mucoviscidose.

Cependant, le pharmacien doit se tenir au courant de la pathologie, ses symptômes et ses exacerbations. Il doit pouvoir comprendre le traitement et expliquer au mieux ses modalités d'application.

Il doit avoir un rôle de conseil vis-à-vis des activités quotidiennes et de la diététique des patients. Il peut également être un soutien psychologique pour les parents d'enfants malades et pour les patients eux-mêmes. Le pharmacien peut effectuer l'éducation thérapeutique du patient en relais des CRCM. Dans les CRCM, l'éducation thérapeutique est réalisée au quotidien auprès des parents puis des patients et vise à l'autonomisation du patient. Elle prend en compte la connaissance de la maladie, mais aussi l'apprentissage des règles d'hygiène et de diététique, la prise de médicaments, ainsi que l'éducation à visée respiratoire.

En ce qui concerne les conseils nutritionnels destinés aux nourrissons, il est important de rappeler aux parents de ne pas freiner les demandes spontanées. En effet, les nourrissons mucoviscidosiques ont la faculté d'adapter leurs apports à leurs besoins accrus (ANAES, 2002). Les nourrissons mucoviscidosiques s'alimentent de lait comme les nourrissons sains. Cependant un apport en chlorure de sodium est nécessaire. Il peut être apporté par la réalisation de gélules de chlorure de sodium ou des solutés de réhydratation type Adiaril®. En cas d'iléus méconial avec résection intestinale, le pharmacien propose un lait à base d'hydrolysats de protéines.

Lorsque l'enfant grandit, le pharmacien doit rappeler aux parents et à l'enfant lui-même que ses apports énergétiques doivent être supérieurs à ceux de personnes saines (entre 110 et 130 %, voire 150 % pour un adolescent). La pathologie et la prise médicamenteuse provoquent une perte de goût et une possible anorexie, c'est pourquoi il est conseillé de fractionner les repas.

Un des rôles les plus importants du pharmacien est de s'assurer de la bonne observance du traitement surtout au moment de l'adolescence.

Ce rôle s'applique notamment pour les médicaments pris par voie orale et par voie inhalée. Il est important de chercher à installer une relation de confiance avec le malade. Le pharmacien doit insister vis-à-vis des parents sur le fait qu'un traitement bien suivi permet de limiter les infections pulmonaires (LE MONITEUR, 2000) (LE MONITEUR, 2007).

Le pharmacien questionne également les parents, ou les patients à partir de l'adolescence, pour voir si les vaccinations sont à jour. En effet, le calendrier vaccinal habituel doit être respecté afin de limiter le risque d'infection. De plus, le vaccin annuel contre la grippe est indispensable et possible dès l'âge de six mois. Il s'effectue en deux demi-injections espacées de quatre semaines lorsqu'il est réalisé avant l'âge de trois ans. La vaccination contre les hépatites A et B est conseillée (LE MONITEUR, 2000) (LE MONITEUR, 2007).

Le pharmacien doit rappeler aux patients et aux familles des règles d'hygiène simples permettant de garder une bonne qualité de vie, notamment respiratoire. Des règles d'hygiène de la vie courante sont également applicables et indispensables pour toute la famille, notamment le lavage des mains qui est certainement le meilleur moyen d'éviter la contamination, ainsi qu'une bonne hygiène corporelle. Pour l'école ou les déplacements qui rendent le lavage des mains parfois difficile, on peut proposer l'utilisation de solutions hydro-alcooliques (LE MONITEUR, 2000) (LE MONITEUR, 2007).

Il faut aussi éviter d'avoir de l'eau stagnante (aquarium...), changer régulièrement les serviettes ou autres réservoirs à germes, désinfecter les surfaces, les jouets (de préférence en plastique car plus hygiénique) et les vêtements, si possible, à l'eau de Javel.

Le plus important reste la qualité de l'environnement respiratoire qui doit rester le plus sain possible. Pour ce faire, il est bon de ne pas fumer de tabac dans les endroits fréquentés par le malade, d'utiliser une literie synthétique, d'éviter la présence d'animaux (même domestiques) et la foule des hypermarchés.

En ce qui concerne la pratique du sport, le pharmacien doit encourager le patient à la pratique d'une activité afin de conserver de meilleures performances respiratoires. L'activité physique permet de favoriser le drainage bronchique. Cependant, cette pratique et l'activité choisie devront tenir compte des capacités respiratoires du malade. Il est préférable d'éviter les sports pouvant causer des traumatismes ou ceux qui sollicitent trop les tendons. En effet, le patient sera amené à prendre des quinolones lors des infections bronchiques et leur principal effet secondaire est la fragilisation des tendons. Il est plutôt recommandé de pratiquer la natation, malgré le risque de contamination. Pour l'enfant la pratique d'un sport collectif n'est pas déconseillée s'il n'y a pas de confrontation des performances, et ceci lui permettra de s'intégrer plus facilement à la société.

Contrairement au sport qui peut être pratiqué en collectif, la garde des enfants mucoviscidosiques se fera plutôt de manière individuelle. En effet, dans les crèches et les halte garderies les enfants sont souvent victimes d'infections ORL et bronchiques.

Il s'agit ici d'une pathologie complexe et polyviscérale où le rôle du pharmacien prend tout son sens car les traitements sont lourds et il est de notre devoir de faciliter les plans de prise. Il est important de chercher à donner les formes galéniques les plus simples d'utilisation (sachets, sirops, suppositoires) et les mieux acceptées pour leur goût (questionner les parents).

De plus, la connaissance de la pathologie nous permet d'être un collaborateur pour les cliniciens, ainsi qu'un conseiller pour les familles et les malades. Grâce au côté pluridisciplinaire de la prise en charge, les malades pourront atteindre l'âge adulte en bénéficiant d'une meilleure qualité de vie. Le pharmacien doit être un acteur de cette prise en charge, de par sa connaissance des traitements et de leur mode d'action, mais également grâce à son savoir sur la pathologie et son rôle de conseil.

Il est très important que les médecins et les familles sachent que le pharmacien est impliqué dans le traitement de la maladie et qu'il met tout en œuvre pour en faciliter l'observance et le rendre moins contraignant. C'est grâce à une bonne collaboration de tous les professionnels de santé que le patient pourra bénéficier des meilleurs soins et de la meilleure qualité de vie possible.

ANNEXES :

Annexe 1 : Nombre et proportions de génotypes dans la mucoviscidose (ordonnés par fréquence décroissante)
(VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE, 2009)

<i>Génotypes</i>	<i>Nombre de patients</i>	<i>Proportion (en %)</i>
F 508 del / F 508 del	2453	43,6
F 508 del / G542X	176	3,1
F 508 del / N1303K	127	2,3
F 508 del / 1717-1G -> A	87	1,5
F 508 del / R117H	84	1,5
F 508 del / 2789+5G -> A	81	1,4
F 508 del / R553X	62	1,1
F 508 del / G551D	53	0,9
F 508 del / W1282X	41	0,7
F 508 del / Y122X	41	0,7
F 508 del / I507del	40	0,7
F 508 del / 3849+10kbC -> T	39	0,7
F 508 del / 3272-26A -> G	38	0,7
F 508 del / R347P	33	0,6
F 508 del / L206W	30	0,5
F 508 del / 2183AA -> G	29	0,5
F 508 del / R1162X	27	0,5
F 508 del / A455E	24	0,4
F 508 del / 3659delC	22	0,4
F 508 del / 1078delT	21	0,4
F 508 del / Y1092X	20	0,4
F 508 del / 711+1G -> T	19	0,3
N1303K / N1303K	19	0,3
G542X / G542X	18	0,3
F 508 del / S1251N	17	0,3
F 508 del / E60X	16	0,3
F 508 del / G85E	16	0,3
F 508 del / 394delTT	16	0,3
F 508 del / 1811+1.6kbA -> G	16	0,3
F 508 del / R334W	15	0,3
F 508 del / W846X	15	0,3
F 508 del / 3120+1G -> A	14	0,2
Y122X / Y122X	13	0,2
F 508 del / 621+1G -> T	11	0,2
711+1G -> T / 711+1G -> T	8	0,1
G542X / R117H	7	0,1
G542X / 2789+5G -> A	7	0,1
3120+1G ->A / 3120+1G ->A	5	0,1
Autres génotypes CFTR	1528	27,1
SOUS TOTAL	5288	94,0
F 508 del / Non renseigné	112	2,0
Autre / Non renseigné	66	1,2
Non renseigné / Non renseigné	162	2,9
TOTAL	5628	100

Annexe 2 : Consentement écrit des patients pour le dépistage de la mucoviscidose par un test génétique
(AFDPHE, 2008)

Fac-Similé du CONSENTEMENT

"Après avoir été informés , nous soussignés
(noms, prénoms)..... mère, père de l'enfant
(nom, prénom)..... né(e) le

autorisons

n'autorisons pas

les médecins responsables du dépistage néonatal à réaliser,
si besoin, un test génétique pour le dépistage de la
mucoviscidose."

signatures des parents

Annexe 3 : Teneur en acide linoléique et α -linoléique d'huiles végétales et d'autres aliments
(ANSES, 2011)

Aliments	Teneur en g pour 100 g		
	Acide linoléique (LA)	Acide α -linoléique (ALA)	Lipides
Agneau, côtelette, grillé	0,16	0,14	16
Agneau, épaule, cuit, rôti	0,37	0,22	24
Agneau, gigot, rôti	0,22	0,17	14
Anchois commun, frais, cru	ND	0,04	4,5
Beaufort	0,71	ND	32,7
Beurre	1,16	0,46	82,5
Bigorneau, cuit	0,04	0,06	1,2
Blé soufflé pour petit déjeuner	0,54	0,04	1,3
Boeuf bourguignon	0,71	0,06	8
Boeuf, bifteck, grillé	0,53	0,04	4,9
Boeuf, braisé	0,61	0,03	12,2
Boeuf, faux filet, grillé	0,15	0,04	6,6
Boisson au soja, nature	ND	0,19	2,1
Boudin noir, cru	2,45	0,2	30,1
Brie	0,36	0,16	27,5
Bulot ou Buccin, cuit	0,01	0	1,4
Cabillaud, cru	0	0	0,06
Cannelloni à la viande	1,2	0,14	11,4
Cantal	0,47	ND	30,5
Carré de l'Est	0,45	ND	25,5
Céréale au son pour petit déjeuner	1,44	0,1	3
Chabichou	0,79	ND	29,6
Chaource	0,42	ND	24
Cheddar	0,45	0,23	33,5
Cheval, viande, cru	ND	0,2	4,2
Comté	0,68	ND	31,3
Cookies	2,4	0,12	22,9
Crabe ou Tourteau, poché	0,02	0,02	5,3
Crème anglaise	ND	0,01	4,7
Crème caramel	0,01	0,02	2
Crème chantilly sous pression, stérilisé UHT	0,53	0,15	31,2
Crème de lait, crue	0,63	ND	33,5
Crème dessert au chocolat, rayon frais	0,08	0,02	3,9
Crème fluide allégée, stérilisée	0,29	ND	17,3

Crème fluide, stérilisée	0,59	ND	34,4
Crème fraîche	0,59	0,13	34,5
Crottin	0,85	ND	31,9
Dinde, escalope, viande, sautée	0,43	0,02	2,7
Emmental	0,63	ND	28,8
Fromage à pâte ferme 20-30% MG	0,19	ND	12,3
Fromage bleu au lait de vache	0,54	ND	29
Fromage de chèvre demi-sec	0,77	ND	29
Fromage de chèvre frais	0,16	ND	6,1
Fromage de chèvre pâte molle	0,46	ND	17,5
Fromage de chèvre sec	1,05	ND	39,4
Fromage des Pyrénées	0,45	ND	29,5
Fromage fondu 25% MG/MS	0,15	0,05	8,2
Fromage fondu 45% MG/MS	0,38	0,21	22,7
Fromage fondu 65% MG/MS	0,6	ND	32,1
Fromage fondu 70% MG/MS	0,59	ND	31,9
Fromage frais 30% MG/MS, pâte lissée, nature	0,14	ND	6
Fromage frais 40% MG/MS, demi-sel	0,31	ND	13,3
Fromage frais 70% MG/MS, salé aromatisé	0,79	ND	34,4
Fromage frais au lait entier	0,17	0,02	8,3
Fromage genre Bonbel-Babybel®	0,38	ND	24,8
Fromage pâte molle 75% MG/MS	0,69	0,1	39
Gouda	0,23	ND	27,4
Graisse d'oie	9,4	ND	99,6
Haricot blanc, sec	0,81	ND	1,2
Huile d'arachide	30,5	0	99,9
Huile de colza	21,2	9,6	99,9
Huile de maïs	55,9	0,9	99,9
Huile de noix	56,7	12,3	99,9
Huile de pépins de raisin	67,3	0,3	99,9
Huile de soja	52,6	7,3	99,9
Huile de tournesol	64,1	0,05	99,9
Huile d'olive vierge	12,9	0,85	99,9
Huile mélangée équilibrée	47	1,2	99,9
Huître, crue	0,02	0,01	1,6
Lait de chèvre	0,11	0,03	3,7

Lait de grand mélange, en vrac	0,07	ND	3,6
Lait demi-écrémé pasteurisé	0,03	0,01	1,6
Lait demi-écrémé, stérilisé UHT	0,03	ND	1,6
Lait entier concentré	0,13	ND	7,5
Lait entier concentré sucré	0,15	ND	9,1
Lait entier pasteurisé	0,08	0,02	3,5
Lait entier, stérilisé UHT	0,07	0,02	3,5
Lasagne	0,74	0,11	8,2
Margarine allégée 60% MG, partiellement hydrogénée	22	1,5	55,8
Margarine au tournesol, en barquette	29,7	2	77,9
Margarine de cuisine	12,4	1,24	82,5
Maroilles	0,41	ND	29
Matière grasse à tartiner légère (38-45% MG)	3,72	0,47	38,2
Mayonnaise à l'huile de soja	41,1	2,03	78,6
Mayonnaise, allégée	19,7	0,94	37,8
Morbier	0,43	ND	28,1
Moule, cuite à l'eau	0,02	0,02	3,1
Muesli	2,3	0,07	9,2
Munster	0,41	ND	28,5
Neufchâtel	0,51	ND	26,8
Oeuf, entier, cru	1,59	0,07	10,5
Oeufs de lompe, semi-conserve	0,07	0,03	6,6
Parmesan	0,29	ND	27,6
Pétale de maïs, enrichi	0,21	0,07	0,9
Petit fromage frais 30% MG/MS, aux fruits	0,07	0,01	5,5
Petit-suisse 40% MG/MS	0,23	ND	10,1
Petit-suisse 60% MG/MS	0,35	ND	18,5
Picodon	0,77	ND	29,1
Pilchard, sauce tomate, en conserve	0,12	0,07	8,4
Pizza, tomate et fromage	0,96	0,19	10,4
Pont l'Evêque	0,34	ND	24
Porc, côtelette, grillé	1,99	0,19	15,3
Poulet, cuisse, viande et peau, rôti	2	0,32	12,8
Poulligny Saint-Pierre	0,75	ND	28,3
Raclette	0,78	ND	28,3
Reblochon	0,38	ND	26,6

Riz blanc étuvé, cru	1,64	0,04	1,3
Roquefort	0,64	ND	31,7
Rouy	0,38	ND	26,5
Saindoux	8,1	ND	99
Sainte-Maure	0,77	ND	28,9
Saint-Nectaire	0,43	ND	27,8
Saint-Paulin	0,35	ND	22,7
Sardine, à l'huile, conserve, égouttée	2,47	0,35	13,7
Sardine, crue	ND	0,06	6,9
Sardine, sauce tomate, en conserve	1,14	0,19	11,8
Saucisse de Francfort	2,57	0,22	26,1
Selles-sur-Cher	0,75	ND	28,4
Steak haché 10% MG, cru	0,15	0,06	10,1
Tarama	10,74	4,52	54
Thon, à l'huile, en conserve, égoutté	2,9	0,7	8,4
Thon, au naturel, en conserve, égoutté	0,03	0	2,1
Tofu	ND	0,82	6,8
Tomme	0,4	ND	26
Vacherin	0,4	ND	27,8
Yaourt aromatisé au lait entier	0,05	ND	3,2
Yaourt aux fruits au lait entier	0,05	0,02	2,9
Yaourt maigre aux fruits, édulcorant intense	0,01	0,01	0,3
Yaourt nature au lait entier	0,06	0,02	3,7

Annexe 4 : Ordonnance d'un enfant malade âgé de 9 ans

<i>Identification du Prescripteur</i>	Cerfa	
Docteur J. DERELLE Médecine Infantile I Hôpital d'Enfants CHU NANCY	N° 60-3937	

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)

(AFFECTION EXONERANTE)

Créon 12000	1 gélule par jour
Créon 25000	6 gélules par jour : une pour le petit déjeuner, 2 pour le déjeuner, 1 pour le goûter et 2 pour le dîner.
Dermorelle	1 par jour
Uvedose	1 ampoule par 3 mois
Bactrim 400 mg	2 cp par jour
Gélule de NaCl 1 gr	2 à 3 par jour – prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente
Sérétide diskus 250 µg	1 bouffée le soir
Pulmozyme	1 ampoule à inhaler une ½ heure à 4 à 5 heures avant la kinésithérapie respiratoire
Avamys	2 pulvérisations par narine et par jour
Oxéol	20 mg le soir
Mopral 20 mg	1 le soir
Tobi 300 mg	2 fois par jour à inhaler après la kinésithérapie respiratoire un mois sur deux.

QSP 1 mois à renouveler 3 fois

**Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIE INTERCURRENTES)**

S 3321 a

Annexe 5 : Ordonnance d'un enfant malade âgé de 14 ans

<i>Identification du Prescripteur</i> Docteur J. DERELLE Médecine Infantile I Hôpital d'Enfants CHU NANCY N° Finess 540002698	 N° 60-3937	
--	---	--

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
 (AFFECTION EXONERANTE)

Creon 25 000	6 gélules par jour
Creon 12000	1 à 2 gel par collation
Mucomyst	2 sachets par jour pour syndrome intestinal obstructif distal (mucoviscidose)
Mopral 20 mg	1 cp le soir
Vitamine K1	1 ampoule à 10 mg chaque semaine
Uvedose	1 ampoule par 3 mois
Forlax	1 sachet matin et soir plus 1 sachet si constipation importante
Avamys	2 pulvérisations par narine en une fois par jour
Debridat 100 mg	1 cp 3 fois par jour
Toco 500	1 cp par jour
Spiriva	une gélule par jour à inhaler
Ventilastin	2 bouffées 3 à 4 fois par jour en cas de gêne respiratoire et avant la pratique sportive
Aéruis	1 cp par jour
Avamys	2 pulvérisations par narine par jour
Physiomer	1 pulvérisation nasale 3 fois par jour
Pulmozyme	1 ampoule par jour à nébuliser une ½ heure à 4 à 5 heures avant la kinésithérapie respiratoire
Gélule de NaCl 1 gr	3 fois par jour, prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente
Ursolvan	2 fois 2 cp par jour
Nutrienergy	3 gâteaux par jour
Augmentin 1 gr	2 fois par jour pendant 14 jours en alternance avec
Bactrim fort	1 cp 2 fois par jour pendant 14 jours
	QSP 1 mois A RENOUVELER 3 fois
Normacol adulte	1 dose en cas de douleurs abdominales et de constipation.
PEG	pour une reconstitution de 2 litres en cas de syndrome douloureux abdominal, d'état sub-occlusif, de résistance au Normacol et en l'absence de vomissement
Pulmicort	1 mg 2 à 3 fois par jour en nébulisations si toux importante, rebelle

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
 (MALADIE INTERCURRENTES)

Annexe 6 : Ordonnance d'un enfant malade lors de la primo-infection à *Pseudomonas aeruginosa*

<i>Identification du Prescripteur</i>	Cerfa N° 60-3937	
Docteur J DERELLE Pneumologie infantile Hôpital d'Enfants CHU NANCY 54 0 00269 8 09 1 20 1		

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

CIFLOX 2 fois par jour pendant 3 semaines

TOBI : 300 mg 2 fois par jour à nébuliser après la kinésithérapie respiratoire 1 mois sur 2

COLIMYCINE :

1. 1 million d'unités 2 fois par jour à nébuliser après la kinésithérapie respiratoire pendant 1 mois
2. puis 2 millions d'unités 1 fois par jour à nébuliser après la kinésithérapie respiratoire : diluer les 2 flacons de poudre avec 1 seul flacon de solvant (diluant) pendant 1 mois, à renouveler 3 fois

ne soyez pas inquiet si la COLIMYCINE mousse pendant l'aérosol, c'est normal

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIE INTERCURRENTES)

S 3321 a

BIBLIOGRAPHIE :

- AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUTATION EN SANTE (ANAES)
Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose – Observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme
Conférence de consensus, Paris : Palais du Luxembourg, 2002.
- AGUILANIU B.
Malnutrition et bronchopathies chroniques obstructives
Rev Mal Resp, 1988, 5 : 305-318.
- AIKAWA T., SHIMURA S., SASAKI H., EBINA M., TAKISHIMA T.
Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airways of patients who died of severe acute asthma attack
Chest, 1992, 101 : 916-921.
- ANDERSON M.P., RICH D.P., GREGORY R.J., SMITH A.E., WELSH M.J.
Generation of cAMP-activated chloride currents by expression of CFTR
Science, 1991, 251 : 679-682.
- ANTHONY H., PAXTON S., CATTO-SMITH A., PHELAN P.
Physiological and psychosocial contributors to malnutrition in children with cystic fibrosis : review
Clin Nutr, 1999, 18 : 327-335.
- ARDAILLOU R., LE GALL J.Y.
Le dépistage néonatal généralisé par des tests d'analyse biologique
Bull Acad Natle Med, 2006, 190 : 1745-1760.
- ASKANAZI J., WEISSMAN C., ROSENBAUM S.H., HYMAN A.I., MILIC – EMILI J., KINNEY J.M.
Nutrition and the respiratory system
Crit Care Med, 1982, 10 : 163-172.
- ASTORG P., ARNAULT N., CZERNICHOW S., NOISETTE N., GALAN P., HERCBERG S.
Dietary intakes and food sources of n-6 and n-3 PUFA in French adult men and women
Lipids, 2004, 39 : 527-535.
- BALFOUR – LYNN I.M., LAVERTY A., DINWIDDIE R.
Reduced upper airway nitric oxide in cystic fibrosis
Arch Dis Child, 1996, 75 : 319-322.
- BALS R., WEINER D.J., WILSON J.M.
The innate immune system in cystic fibrosis lung disease
J Clin Invest, 1999, 103 : 303-307.
- BALS R., HIEMSTRA P.S.
Innate immunity in the lung : How epithelial cells fight against respiratory pathogens
Eur Respir J, 2004, 23 : 327-333.
- BALTIMORE R., CHRISTIE C., WALKER SMITH G.
Immunohistopathologie localization of *Pseudomonas aeruginosa* in lung from patients with cystic fibrosis
Am Rev Respir Dis, 1989, 140 : 1650-1661.

- BARACOS V., RODEMANN H.P., DINARELLO C.A., GOLDBERG A.L.
Stimulation of muscle protein degradation and prostaglandin E₂ release by leukocytic pyrogen (interleukin-1). A mechanism for the increased degradation of muscle proteins during fever
N Engl J Med, 1983, 308 : 553-558.
- BARTHELLEMY S., MAURIN N., ROUSSEY M., FEREC C., MUROLO S., BERTHEZENE P., IOVANNA J.L., DAGORN J.C., SARLES J.
Evaluation sur 47213 enfants d'une stratégie de dépistage neonatal de la mucoviscidose associant les dosages de *pancreatitis-associated protein* et de trypsinogène immunoréactive
Arch Pediatr, 2001, 8 : 275-281.
- BATTEUX F., CHEREAU C., WEILL B.
Réaction inflammatoire. Conduite à tenir : aspects biologiques et cliniques
Dans : WEILL B., BATTEUX F.
Immunopathologie et réactions inflammatoires
Bruxelles : De Boeck, 2003 : 18.
- BAURAIND O., LEBECQUE P.
L'atteinte digestive
Dans : LEBECQUE P., BARAN D.
Mucoviscidose : La maladie, le traitement, les perspectives
Louvain-la-Neuve : Academia Bruylant, 2002 : 23-31.
- BENABDESLAM H., GARCIA I., BELLON G., GILLY R., REVOL A.
Biochemical assessment of the nutritional status of cystic fibrosis patients treated with pancreatic enzyme extracts
Am J Clin Nutr, 1998, 67 : 912-918.
- BENTUR L., KALNINS D., LEVISON H., COREY M., DURIE P.R.
Dietary intakes of young children with cystic fibrosis : is there a difference ?
J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1996, 22 : 254-258.
- BISGAARD H., PEDERSEN S.S., NIELSEN K.G., SKOV M., LAURSEN E.M., KRONBORG G., REIMERT C.M., HOIBY N., KOCH C.
Controlled trial of inhaled budesonide in patients with cystic fibrosis and chronic bronchopulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection
Am J Respir Crit Care Med, 1997, 156 : 1190-1196.
- BLACKMAN S.M., DEERING-BROSE R., MCWILLIAMS R., NAUGHTON K., COLEMAN B., LAI T., ALGIRE M., BECK S., HOOVER-FONG J., HAMOSH A., FALLIN M.D., WEST K., ARKING D.E., CHAKRAVARTI A., CUTLER D.J., CUTTING G.R., and the CF Twin and Sibling Study
Relative contribution of genetic and non-genetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis
Gastroenterology, 2006, 131 : 1030-1039.
- BLACKWELL T.S., STECENKO A.A., CHRISTMAN J.W.
Dysregulated NF-kappa B activation in cystic fibrosis : evidence for a primary inflammatory disorder
Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2001, 281 : L69-L70.
- BONFIELD T.L., PANUSKA J.R., KONSTAN M.W., HILLARD K.A., HILLARD J.B., GHNAIM H., BERGER M.
Inflammatory cytokines in cystic fibrosis lungs
Am J Respir Crit Care Med, 1995, 152 : 2111-2118.

- BONFIELD T.L., KONSTAN M.W., BERGER M.
Altered respiratory epithelial cell cytokine production in cystic fibrosis
J Allergy Clin Immunol, 1999, 104 : 72-78.
- BOROT F., HINZPETER A., BROUILLARD F., BENSALÉM N., TONDELIER D., FRITSCH J., EDELMAN A., OLLERO M.
Localisation du CFTR dans les micro-domaines lipidiques membranaires de cellules Cadu3
Rev Mal Respir, 2005, 22 : 861.
- BOROWITZ D., BAKER S.S., DUFFY L., BAKER R.D., FITZPATRICK L., GYAMFI J., JAREMBEK K.
Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis
J Pediatr, 2004, 145 : 322-326.
- BOROWITZ D., GOSS C.H., LIMAURO S., KONSTAN M.W., BLAKE K., CASEY S., QUITTNER A.L., MURRAY F.T.
Study of a novel pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic insufficient subjects with cystic fibrosis
J Pediatr, 2006, 149 : 658-662.
- BOUCHER R.C., STUTTS M.J., KNOWLES M.R., CANTLEY L., GATZY J.T.
Na⁺ transport in cystic fibrosis respiratory epithelia. Abnormal basal rate and response to adenylate cyclase activation
J Clin Invest, 1986, 78 : 1245-1252.
- BOUCHER R.C., CHENG E.H., PARADISO A.M., STUTTS M.J., KNOWLES M.R., EARP H.S.
Chloride secretory response of cystic fibrosis human airway epithelia. Preservation of calcium but not protein kinase C- and A-dependent mechanisms
J Clin Invest, 1989, 84 : 1424-1431.
- BREEZE R.G., WHEELDON E.B.
The cells of the pulmonary airways
Am Rev Respir Dis, 1977, 116 : 705-777.
- BROUARD J., LECOQ I., VIEL J.F., GUILLOT M., LAURANS M., LAROCHE D., TRAVERT G., DUHAMEL J.F.
Evaluation du diagnostic et du suivi de la cohorte normande d'enfants dépistés atteints de mucoviscidose
Arch Pediatr, 2001, 8 : 603-609.
- BURGEL P.R., MONTANI D., DANIEL C., DUSSER D.J., NADEL J.A.
A morphometric study of mucins and small airway plugging in cystic fibrosis
Thorax, 2007, 62 : 153-161.
- BURR G.O., BURR M.M.
A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet
J Biol Chem, 1929, 82 : 345-367.
- BYE A.M., MULLER D.P., WILSON J., WRIGHT V.M., MEARNES M.B.
Symptomatic vitamin E deficiency in cystic fibrosis
Arch Dis Child, 1985, 60 : 162-164.

- CAI Z.W., LIU J., LI H.Y., SHEPPARD D.N.
Targeting F508del-CFTR to develop rational new therapies for cystic fibrosis
Acta Pharmacol Sin, 2011, 32 : 693-701.
- CALDER P.C.
Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity
Lipids, 2001, 36 : 1007-1024.
- CALDER P.C.
n-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation : from molecular biology to the clinic
Lipids, 2003, 38 : 343-352.
- CALDER P.C.
Polyunsaturated fatty acid and inflammation
Biochem Soc Trans, 2005, 33 : 423-427.
- CALDER P.C.
n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases
Am J Clin Nutr, 2006, 83 : 1505S-1519S.
- CANTIN A.M., NORTH S.L., HUBBARD R.C., CRYSTAL R.G.
Normal alveolar epithelial lining fluid contains high levels of glutathione
J Appl Physiol, 1987, 63 : 152-157.
- CANTIN A.M., FELS G.A., HUBBARD R.C., CRYSTAL R.G.
Antioxydant macromolecules in the epithelial lining fluid of the normal human lower respiratory tract
J Clin Invest, 1990, 86 : 962-971.
- CANTIN A.
Cystic fibrosis lung inflammation : Early, sustained, and severe
Am J Respir Crit Care Med, 1995, 151 : 939-941.
- CAREN R., CORBO L.
Plasma fatty acids in pancreatic cystic fibrosis and liver disease
J Clin Endocrinol Metab, 1966, 26 : 470-477.
- CAUGHEY G.E., MANTZIORIS E., GIBSON R.A., CLELAND L.G., JAMES M.J.
The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil
Am J Clin Nutr, 1996, 63 : 116-122.
- CAVAILLON J.M.
Molecular mediators : Cytokines
Dans : MEYERS R.A.
Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine Vol. 8
Germany : Wiley-VCH, 2005, 431-460.
- CHABANON G., SEGONDS C., MARTY N., DOURNES J.L., AGUEDA I.
Aspects microbiologiques des infections au cours de la mucoviscidose
Med Thé, 1997, 3 : 451-457.

CHAMBON P.

A decade of molecular biology of retinoic acid receptors
FASEB J, 1996, 10 : 940-954.

CHASE H.P., LONG M.A., LAVIN M.H.

Cystic fibrosis and malnutrition
J Pediatr, 1979, 95 : 337-347.

CHASE H.P., DABIERE C.S., ELLIOT R.B.

Fibroblast fatty acids in cystic fibrosis
Metabolism, 1980, 29 : 365-368.

CHINET T., FAJAC I., FEREC C., GARCIA CARMONA T., NGUYEN – KHOA T.

Diagnosis of cystic fibrosis in adults
Rev Mal Respir, 2000, 17 : 739-748.

CHMIEL J.F., DAVIS P.B.

State of the art: why do the lungs of patients with cystic fibrosis become infected and why can't they clear the infection ?
Respir Res, 2003, 4 : 8.

CHRISTOPHE A., ROBBERECHT E.

Current knowledge on fatty acids in cystic fibrosis
Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 1996, 55 : 129-138.

CHU A.J., WALTON M.A., PRASAD J.K., SETO A.

Blockade by polyunsaturated n-3 fatty acids of endotoxin-induced monocytic tissue factor activation is mediated by the depressed receptor expression in THP-1 cells
J Surg Res, 1999, 87 : 217-224.

COMITE DE NUTRITION DE LA SOCIETE FRANCAISE DE PEDIATRIE

Prise en charge nutritionnelle dans la mucoviscidose
Arch Fr Pediatr, 1991, 48 : 295-297.

CONESE M., COPRENI E., DI GIOIA S., DE RINALDIS P., FUMARULO R.

Neutrophil recruitment and airway epithelial cell involvement in chronic cystic fibrosis lung disease
J Cyst Fibros, 2003, 2 : 129-135.

COREY M., MC LAUGHLIN F.J., WILLIAMS M., LEVISON H.

A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto
J Clin Epidemiol, 1988, 41 : 583-591.

CORVOL H., FITTING C., CHADELAT K., JACQUOT J., TABARY O., BOULE M., CAVAILLON J.M., CLEMENT A.

Distinct cytokine production by lung and blood neutrophils from children with cystic fibrosis
Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003, 284 : L997-L1003.

COSTA M., POTVIN S., BERTHIAUME Y., GAUTHIER L., JEANNERET A., LAVOIE A., LEVESQUE R., CHIASSON J., RABASA-LHORET R.

Diabetes : a major co-morbidity of cystic fibrosis.
Diabetes Metab, 2005, 31 : 221-232.

CRAIG – SCHMIDT M.C., FAIRCLOTH S.A., TEER P.A., WEETE J.D., WU C.Y.
The essential fatty acid deficient chicken as a model for cystic fibrosis
Am J Clin Nutr, 1986, 44 : 816-824.

CROSS P.C., LYNNE MERCER K.
Ultrastructure cellulaire et tissulaire : Approche fonctionnelle
Bruxelles : De Boeck & Larcier, 1995 : 304.

CROSSLEY J.R., ELLIOTT R.B., SMITH P.A.
Dried blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn
Lancet, 1979, 1 : 472-474.

DAVIES J.R., HERRMANN A., RUSSELL W., SVITACHEVA N., WICKSTROM C., CARLSTEDT I.
Respiratory tract mucins : Structure and expression patterns
Novartis Found Symp, 2002, 248 : 76-88.

DE CATERINA R., CYBULSKY M.I., CLINTON S.K., GIMBRONE M.A.Jr., LIBBY P.
The omega-3 fatty acid docosahexaenoate reduces cytokine-induced expression of proatherogenic and proinflammatory proteins in human endothelial cells
Arterioscler Thromb, 1994, 14 : 1829-1836.

DEMOLOMBE S., BARO I., LAURENT M., HONGRE A.S., PAVIRANI A., ESCANDE D.
Abnormal subcellular localization of mutated CFTR protein in cystic fibrosis epithelial cell line
Eur J Cell Biol, 1994, 65 : 214-219.

DENNING C.R., SOMMERS S.C., QUIGLEY H.J.
Infertility in male patients with cystic fibrosis
Pediatrics, 1968, 41 : 7-17.

DESMARQUEST P., FELDMANN D., TAMALAT A., BOULE M., FAUROUX B., TOURNIER G., CLEMENT A.
Genotype analysis and phenotypic manifestations of children with intermediate sweat chloride test results
Chest, 2000, 118 : 1591-1597.

DEZATEUX C., CRIGHTON A.
Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis
Cochrane Database Syst Rev, 2000 : CD001505.

DE VIZIA B., RAIA V., SPANO C., PAVLIDIS C., CORUZZO A., ALESSIO M.
Effect of an 8-month treatment with omega-3 fatty acids (eicosapentaenoic and docosahexaenoic) in patients with cystic fibrosis
JPEN J Parenter Enrerol Nutr, 2003, 27 : 52-57.

DI SANT'AGNESE P., DARLING R.C., PERARA G.A., SHEA E.
Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas
AMA Am J Dis Child, 1953, 86 : 618-619.

DOGGETT R.G.
Incidence of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* from clinical sources
Appl Microbiol, 1969, 18 : 936-937.

DOGGETT R.G., HARRISON G.M.

Pseudomonas aeruginosa : immune status in patients with cystic fibrosis
Infect Immun, 1972, 6 : 628-635.

DOHRMAN A., MIYATA S., GALLUP M., LI J.D., CHAPELIN C., COSTE A., ESCUDIER E., NADEL J., BASBAUM C.

Mucin gene (MUC 2 and MUC 5AC) upregulation by Gram-positive and Gram-negative bacteria
Biochim Biophys Acta, 1998, 1406 : 251-259.

DORING G.

Cystic fibrosis respiratory infections : Interactions between bacteria and host defence
Monaldi Arch Chest Dis, 1997, 52 : 363-366.

DUHAMEL J.F.

La mucoviscidose : progrès dans le diagnostic et la prise en charge
Bull Acad Natle Med, 2000, 184 : 1281-1295.

DUHAMEL J.F., LAURANS M., FOLIO D., VERINE C., CLARICIA M., CASSASSUS M., LENOIR G.

Interest of formula Cystilac â for infant suffering from cystic fibrosis
XIIIth International Cystic Fibrosis Congress, Stockholm, 4-8 June 2000.

EDWARDS S.W., HALLETT M.B.

Seeing the wood for the trees : the forgotten role of neutrophils in rheumatoid arthritis
Immunol Today, 1997, 18 : 320-324.

EIGEN H., ROSENSTEIN B.J., FITZSIMMONS S., SCHIDLOW D.V.

A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group
J Pediatr, 1995, 126 : 515-523.

EPLING – BURNETTE P.K., ZHONG B., BAI F., JIANG K., BAILEY R.D., GARCIA R., JOVE R., DJEU J.Y., LOUGHRAN T.P.Jr, WEI S.

Cooperative regulation of Mcl-1 by Janus kinase/stat and phosphatidylinositol 3-kinase contribute to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-delayed apoptosis in human neutrophils
J Immunol, 2001, 166 : 7486-7495.

ESTIVILL X., BANCELLS C., RAMOS C.

Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. The Biomed CF Mutation Analysis Consortium
Hum Mutat, 1997, 10 : 135-154.

FANEN P., LABARTHE R., GARNIER F., BENHAROUGA M., GOOSSENS M., EDELMAN A.

Cystic fibrosis phenotype associated with pancreatic insufficiency does not always reflect the cAMP-dependent chloride conductive pathway defect. Analysis of C225R-CFTR and R1066C-CFTR
J Biol Chem, 1997, 272 : 30563-30566.

FARQUHAR M.G., PALADE G.E.

Junctional complexes in various epithelia
J Cell Biol, 1963, 17, 375-412.

- FARRELL P.M., MISCHLER E.H., ENGLE M.J., BROWN D.J., LAU S.M.
Fatty acid abnormalities in cystic fibrosis
Pediatr Res, 1985, 19 : 104-109.
- FARRELL P.M., KOSOROK M.R., LAXOVA A., SHEN G., KOSCIK R.E., BRUNS W.T., SPLAINGARD M., MISCHLER E.H.
Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group
N Engl J Med, 1997, 337 : 963-969.
- FERANCHAK A.P., SONTAG M.K., WAGENER J.S., HAMMOND K.B., ACCURSO F.J., SOKOL R.J.
Prospective, long-term study of fat-soluble vitamin status in children with cystic fibrosis identified by newborn screen
J Pediatr, 1999, 135 : 601-610.
- FORSTNER G., GALL G., COREY M., DURIE P., HILL R., GASKIN K.
Digestion and absorption of nutrients in cystic fibrosis
Dans : STURGESS J.M.
Perspectives in cystic fibrosis
Toronto : Cystic fibrosis foundation, 1980 : 190-197.
- FOUCAUD P., THERON P., MARCHAND M., BRION F., DEMELIER J.F., NAVARRO J.
Sélénium et vitamine E au cours de la mucoviscidose
Arch Fr Pediatr, 1988, 45 : 383-386
- FREEDMAN S.D., WEINSTEIN D., BLANCO P.G., MARTINEZ – CLARK P., URMAN S., ZAMAN M., MORROW J.D., ALVAREZ J.G.
Characterization of LPS-induced lung inflammation in CFTR $-/-$ mice and the effect of docosahexaenoic acid
J Appl Physiol, 2002, 92 : 2169-2176.
- FREEDMAN S.D., BLANCO P.G., ZAMAN M.M., SHEA J.C. OLLERO M., HOPPER I.K., WEED D.A., GELRUD A., REGAN M.M., LAPOSATA M., ALVAREZ J.G., O’SULLIVAN B.P.
Association of cystic fibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism
N Engl J Med, 2004, 350 : 560-569.
- FRIEDMAN Z., ROSENBERG A.
Abnormal lung surfactant related to essential fatty acid deficiency in neonate
Pediatrics, 1979, 63 : 855-859.
- FRIZZELL R.A.
Function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein
Am J Respir Crit Care Med, 1995, 151 : 554-558.
- GAILLARD D., JOUET J.B., EGRETEAU L., PLOTKOWSKI L., ZAHM J.M., BENALI R., PIERROT D., PUCHELLE E.
Airway epithelial damage and inflammation in children with recurrent bronchitis
Am J Respir Crit Care Med, 1994, 150 : 810-817.
- GASKIN K., GURWITZ D., DURIE P., COREY M., LEVISON H., FORSTNER G.
Improved respiratory prognosis in patient with cystic fibrosis with normal fat absorption
J Pediatr, 1982, 100 : 857-862.

- GIBSON R.L., BURNS J.L., RAMSEY B.W.
Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis
Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168 : 918-951.
- GILLJAM H., STRANDVIK B., ELLIN A., WIMAN L.G.
Increased mole fraction of arachidonic acid in bronchial phospholipids in patients with cystic fibrosis
Scand J Clin Lab Invest, 1986, 46 : 511-518.
- GOLDMAN M.J., ANDERSON G.M., STOLZENBERG E.D., KARI U.P., ZASLOFF M., WILSON J.M.
Human beta-defensin-1 is a salt-sensitive antibiotic in lung that is inactivated in cystic fibrosis
Cell, 1997, 88 : 553-560.
- GOVAN J.R., NELSON J.W.
Microbiology of lung infection in cystic fibrosis
Br Med Bull, 1992, 48 : 912-930.
- GRIESE M.
Pulmonary surfactant in health and human lung diseases : state of the art
Eur Respir J, 1999, 13 : 1455-1476.
- GRUBB B.R., PICKLES R.J., YE H., YANKASKAS J.R., VICK R.N., ENGELHARDT J.F., WILSON J.M., JOHNSON L.G., BOUCHER R.C.
Inefficient gene transfer by adenovirus vector to cystic fibrosis airway epithelia of mice and humans
Nature, 1994, 371 : 802-806.
- HAJJ R., LESIMPLE P., NAWROCKI – RABY B., BIREMBAUT P., PUCELLE E., CORAUX C.
Human airway surface epithelial regeneration is delayed and abnormal in cystic fibrosis
J Pathol, 2007, 211 : 340-350.
- HANSEN A.E., HAGGARD M.E., BOELSCHE A.N., ADAM D.J., WIESE H.F.
Essential fatty acids in infant nutrition. Clinical manifestations of linoleic acid deficiency
J Nutr, 1958, 66 : 565-576.
- HARPER T.B., CHASE H.P., HENSON J., HENSON P.M.
Essential fatty acid deficiency in the rabbit as a model of nutritional impairment in cystic fibrosis. In vitro and in vivo effects on lung defense mechanisms
Am Rev Resp Dis, 1982, 126 : 540-547.
- HART N., TOUNIAN P., CLEMENT A., BOULE M., POLKEY M.I., LOFASO F., FAUROUX B.
Nutritional status is an important predictor of diaphragm strength in young patients with cystic fibrosis
Am J Clin Nutr, 2004, 80 : 1201-1206.
- HAYS S.R., FAHY J.V.
Characterizing mucous cell remodeling in cystic fibrosis : relationship to neutrophils
Am J Respir Crit Med, 2006, 174 : 1018-1024.
- HO L.P., SAMWAYS J.M., PORTEOUS D.J., DORIN J.R., CAROTHERS A., GREENING A.P., INNES J.A.
Correlation between nasal potential difference measurements, genotype and clinical condition inpatients with cystic fibrosis
Eur Respir J, 1997, 10 : 2018-2022.

HOGG J.C.

Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease
Lancet, 2004, 364 : 709-721.

HOGG J.C., CHU F., UTOKAPARCH S., WOODS R., ELLIOTT M.W., BUZATU L., CHERNIACK R.M.,
ROGERS R.M., SCIURBA F.C., COXSON H.O., PARE P.D.

The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease
N Engl J Med, 2004, 350 : 2645-2653.

HOIBY N.

Hemophilus influenzae, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas cepacia*, and *Pseudomonas aeruginosa*
in patients with cystic fibrosis
Chest, 1988, 94 : 97S-103S.

HOLLANDER D.

Intestinal absorption of vitamins A,E,D and K
J Lab Clin Med, 1981, 97 : 449-462.

HOLMAN R.T., JOHNSON S.B., HATCH T.F.

A case of human linoleic acid deficiency involving neurological abnormalities
Am J Clin Nutr, 1982, 35 : 617-623.

HOLSCLAW D.S., PERLMUTTER A.D., JOCKIN H., SHWACHMAN H.

Genital abnormalities in male patients with cystic fibrosis
J Urol, 1971, 106 : 568-574.

HOLT T.L., WARD L.C., FRANCIS P.J., ISLES A., COOKSLEY W.G., SHEPHERD R.W.

Whole body protein turn over in malnourished cystic fibrosis patients and its relationship to
pulmonary disease
Am J Clin Nutr, 1985, 41 : 1061-1066.

HORROBIN D.F.

Nutritional and medical importance of gamma-linolenic acid
Prog Lipid Res, 1992, 31 : 163-194.

HUBBARD V.S., FARRELL P.M., DI SANT'AGNESE P.A.

25-hydroxycholecalciferol levels in patients with cystic fibrosis
J Pediatr, 1979, 94 : 84-86.

HUBBARD V.S.

What is the association of essential fatty acid status with cystic fibrosis ?
Eur J Pediatr, 1983, 141 : 68-70.

HUBEAU C., LORENZATO M., COUETIL J.P., HUBERT D., DUSSER D., PUCHELLE E., GAILLARD D.

Quantitative analysis of inflammatory cells infiltrating the cystic fibrosis airway mucosa
Clin Exp Immunol, 2001, 124 : 69-76.

HUDSON V.M.

New insights into the pathogenesis of cystic fibrosis : pivotal role of glutathione system dysfunction
and implications for therapy
Treat Respir Med, 2004, 3 : 353-363.

ISHIGURO H., STEWARD M., NARUSE S.

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and SLC26 transporters in HCO₃⁻ secretion by pancreatic duct cells

Sheng Li Xue Bao, 2007, 59 : 465-476.

JAYARAMAN S., SONG Y., VETRIVEL L., SHANKAR L., VERKMAN A.S.

Noninvasive in Vivo Fluorescence Measurement of Airway-Surface Liquid Depth, Salt Concentration, and pH

J Clin Invest, 2001, 107 : 317-324.

JELALIAN E., STARK L.J., REYNOLDS L., SEIFER R.

Nutrition intervention for weight gain in cystic fibrosis : a meta-analysis

J Pediatr, 1998, 132 : 486-492.

JETTEN A.M., VOLLBERG T.M., NERVI C., GEORGE M.D.

Positive and negative regulation of proliferation and differentiation in tracheobronchial epithelial cells

Am Rev Respir Dis, 1990, 142 : S36-S39.

JETTEN A.M.

Growth and differentiation factors in tracheobronchial epithelium

Am J Physiol, 1991, 260 : L361-L373.

JI H.L., CHALFANT M.L., JOVOV B., LOCKHART J.P., PARKER S.B., FULLER C.M., STANTON B.A., BENOS D.J.

The cytosolic termini of the beta- and gamma-ENaC subunits are involved in the functional interactions between cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and epithelial sodium channel

J Biol Chem, 2000, 275 : 27947-27956.

KAARTINEN L., NETTESHEIM P., ADLER K.B., RANDELL S.H.

Rat tracheal epithelial cell differentiation in vitro

In Vitro Cell Dev Biol Anim, 1993, 29 : 481-492.

KAHL B.C., BELLING G., REICHEL T., HERRMANN M., PROCTOR R.A., PETERS G.

Thymidine-dependant small-colony variants of *Staphylococcus aureus* exhibit gross morphological and ultrastructural changes consistent with impaired cell separation

J Clin Microbiol, 2003, 41 : 410-413.

KAMMOUNI W., FIGARELLA C., MARCHAND S., MERTEN M.

Altered cytokine production by cystic fibrosis tracheal gland serous cells

Infect Immun, 1997, 65 : 5176-5183.

KAPLAN E., SHWACHMAN H., PERLMUTTER A.D., RULE A., KHAW K-T., HOLSCLAW D.S.

Reproductive failure in males with cystic fibrosis

N Engl J Med, 1968, 279 : 65-69.

KEREM B., ROMMENS J.M., BUCHANAN J.A., MARKIEWICZ D., COX T.K., CHAKRAVARTI A., BUCHWALD M., TSUI L.C.

Identification of the Cystic Fibrosis Gene : Genetic Analysis

Science, 1989, 1073-1080.

- KHAN T.Z., WAGNER J.S., BOST T., MARTINEZ J., ACCURSO F.J., RICHES D.W.
Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis
Am J Respir Crit Care Med, 1995, 151 : 1075-1082.
- KING M., ZAHM J.M., PIERROT D., VAQUEZ-GIROD S., PUCHELLE E.
The role of mucus gel viscosity, spinnability, and adhesive properties in clearance by simulated cough
Biorheology, 1989, 26 : 737-745.
- KINNMAN N., LINDBLAD A., HOUSSETT C., BUENTKE E., SCHEYNIUS A., STRANDVIK B., HULTCRANTZ R.
Expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in liver tissue from patients with cystic fibrosis
Hepatology, 2000, 32 : 334-340.
- KNOWLES M.R., STUTTS M.J., SPOCK A., FISCHER N., GATZY J.T., BOUCHER R.C.
Abnormal ion permeation through cystic fibrosis respiratory epithelium
Science, 1983, 221 : 1067-1070.
- KNOWLES M.R., CLARKE L.L., BOUCHER R.C.
Activation by extracellular nucleotides of chloride secretion in the airway epithelia of patients with cystic fibrosis
N Engl J Med, 1991, 325 : 533-538.
- KNOWLES M.R., PARADISO A.M., BOUCHER R.C.
In vivo nasal potential difference : techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis
Hum Gene Ther, 1995, 6 : 445-455.
- KOLETZKO B., DEMMELMAIR H., SOCHA P.
Nutritional support of infants and children : supply and metabolism of lipids
Baillieres Clin Gastroenterol, 1998, 12 : 671-696.
- KOLETZKO S., REINHARDT D.
Nutritional challenges of infants with cystic fibrosis
Early Hum Dev, 2001, 65 : S53-S61.
- KONSTAN M.W., BYARD P.J., HOPPEL C.L., DAVIS P.B.
Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis
N Engl J Med, 1995, 332 : 848-854.
- KONSTAN M.W., BERGER M.
Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis : Onset and etiology
Pediatr Pulmonol, 1997, 24 : 137-142.
- KRAEMER R., RUDEBERG A., HADORN B., ROSSI E.
Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value
Acta Paediatr Scand, 1978, 67 : 33-37.
- KRIS – ETHELTON P.M., TAYLOR D.S., YU – POTH S., HUTH P., MORIARTY K., FISHELL V., HARGROVE R.L., ZHAO G., ETHELTON T.D.
Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States
Am J Clin Nutr, 2000, 71 : 179S-188S.

KUO P.T., HUANG N.N., BASSETT D.R.

The fatty acid composition of the serum chylomicrons and adipose tissue of children with cystic fibrosis of the pancreas

J Pediatr, 1962, 60 : 394-403.

LAI H.C., KOSOROK M.R., SONDEL S.A., CHEN S.T., FITZSIMMONS S.C., GREEN C.G., SHEN G., WALKER S., FARRELL P.M.

Growth status in children with cystic fibrosis based on the National Cystic Fibrosis Registry data : evaluation of various criteria used to identify malnutrition

J Pediatr, 1998, 132 : 478-485.

LAI H.C., FITZSIMMONS S.C., ALLEN D.B., KOSOROK M.R., ROSENSTEIN B.J., CAMPBELL P.W., FARRELL P.M.

Risk of persistent growth impairment after alternate-day prednisone treatment in children with cystic fibrosis

N Engl J Med, 2000, 342 : 851-859.

LAI H.J., CHENG Y., CHO H., KOSOROK M.R., FARRELL P.M.

Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis

Am J Epidemiol, 2004, 159 : 537-546.

LAMBLIN G., LHERMITTE M., KLEIN A., HOUDRET N., SCHARFMAN A., RAMPHAL R., ROUSSEL P.

The carbohydrate diversity of human respiratory mucins : A protection of the underlying mucosa ?

Am Rev Respir Dis, 1991, 144 : S19-S24.

LAMBLIN C., SAELENS T., BERGOIN C., WALLAERT B.

The common mucosal immune system in respiratory disease

Rev Mal Respir, 2000, 17 : 941-946.

LE MONITEUR

La mucoviscidose (cahier formation continue)

Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires, 19 Février 2000, 2340.

LE MONITEUR

La mucoviscidose (cahier formation continue)

Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires, 24 Février 2007, 2665.

LENAERTS C., FOUCAUD P., NAVARRO J.

Nutrition et mucoviscidose

Presse Médicale, 1988, 17, 673-674.

LIEDTKE C.M.

Electrolyte transport in the epithelium of pulmonary segments of normal and cystic fibrosis lung

Faseb J, 1992, 6 : 3076-3084.

LINSDALL P., HANRAHAN J.W.

Glutathione permeability of CFTR

Am J Physiol, 1998, 275 : C323-C326.

MADARA J.L.

Intestinal absorptive cell tight junctions are linked to cytoskeleton
Am J Physiol, 1987, 253 : c171-c175.

MAHADEVA R., WEBB K., WESTERBEEK R.C., CARROLL N.R., DODD M.E., BILTON D., LOMAS D.A.
Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis : cross sectional study
BMJ, 1998, 316 : 1771-1775.

MALFROOT A., DAB I.

New insights on gastro-oesophageal reflux in cystic fibrosis by longitudinal follow up
Arch Dis Child, 1991, 66 (11) : 1339-1345.

MALL M., GRUBB B.R., HARKEMA J.R., O'NEAL W.K., BOUCHER R.C.

Increased airway epithelial Na⁺ absorption produces cystic fibrosis-like lung disease in mice
Nat Med, 2004, 10 : 487-493.

MARCUS M.S., SONDEL S.A., FARRELL P.M., LAXOVA A., CAREY P.M., LANGHOUGH R., MISCHLER E.H.

Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention
Am J Clin Nutr, 1991, 54 : 578-585.

MASON S.J., PARADISO A.M., BOUCHER R.C.

Regulation of transepithelial ion transport and intracellular calcium by extracellular ATP in human normal cystic fibrosis airway epithelium
Br J Pharmacol, 1991, 103 : 1649-1656.

MC EVOY F.A.

Letter : Essential fatty acids and cystic fibrosis
Lancet, 1975, 2 : 236.

MEYDANI S.N., LICHTENSTEIN A.H., CORNWALL S., MEYDANI M., GOLDIN B.R., RASMUSSEN H.,
DINARELLO C.A., SCHAEFER E.J.

Immunologic effects of national cholesterol education panel step-2 diets with and without fish-derived n-3 fatty acid enrichment
J Clin Invest, 1993, 92 : 105-113.

MICKLE J.E., CUTTING G.R.

Clinical implications of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations
Clin Chest Med, 1998, 19 : 443-458.

MONAGHAN K.G., FELDMAN G.L.

The risk of cystic fibrosis with prenatally detected echogenic bowel in an ethnically and racially diverse North American population
Prenat Diagn, 1999, 19 : 604-609.

MORICEAU S., KANTARI C., MOCEK J., DAVEZAC N., GABILLET J., GUERRERA I.C., BROUILLARD F.,
TONDELIER D., SERMET-GAUDELUS I., DANEL C., LENOIR G., DANIEL S., EDELMAN A.,
WITKO – SARSAT V.

Coronin-1 is associated with neutrophil survival and is cleaved during apoptosis : Potential implication in neutrophils from cystic fibrosis patients
J Immunol, 2009, 182 : 7254-7263.

- MORRIS A.P., CUNNINGHAM S.A., TOUSSON A., BENOS D.J., FRIZZELL R.A.
Polarization-dependant apical membrane CFTR targeting underlies cAMP-stimulated Cl⁻ secretion in epithelial cells
Am J Physiol, 1994, 266 (1 Pt1) : C254-C268.
- MORRIS M.R., DOULL I.J., DEWITT S., HALLETT M.B.
Reduced iC3b-mediated phagocytotic capacity of pulmonary neutrophils in cystic fibrosis
Clin Exp Immunol, 2005, 142 : 68-75.
- MORTON R.E., HUTCHINGS J., HALLIDAY D., RENNIE M.J., WOLMAN S.L.
Protein metabolism during treatment of chest infection in patients with cystic fibrosis
Am J Clin Nutr, 1988, 47 : 214-219
- MOSNIER – PUDAR H.
Le diabète de la mucoviscidose
Nutr Clin Metabol, 2008, 2 : 49-53.
- MOULDING D.A., QUAYLE J.A., HART C.A., EDWARDS S.W.
Mcl-1 expression in human neutrophils : regulation by cytokines and correlation with cell survival
Blood, 1998, 92 : 2495-2502.
- MUHLEBACH M.S., STEWART P.W., LEIGH M.W., NOAH T.L.
Quantitation of inflammatory responses to bacteria in young cystic fibrosis and control patients
Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160 : 186-191.
- MUKAIDA N.
Pathophysiological roles of interleukin-8 / CXCL8 in pulmonary diseases
Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003, 284 : L566-L577.
- MUNCK A.
Mucoviscidose : inflammation, stress oxydant, infection. Essais de manipulation nutritionnelle
Nutr Clin Metabol, 2000, 14 : 201-205.
- MUNCK A., NAVARRO J., DEBRAY D., TURCK D.
Prise en charge digestive et nutritionnelle
Arch Pediatr, 2001, 8 : 838-855.
- MUSHTAQ I., WRIGHT V.M., DRAKE D.P., MEARNES M.B., WOOD C.B.
Meconium ileus secondary to cystic fibrosis. The east London experience.
Pediatr Surg Int, 1998, 13 : 365-369.
- NAKAMURAH H., YOSHIMURA K., MCELVANEK N.G., CRYSTAL R.G.
Neutrophil elastase in respiratory epithelial lining fluid of individuals with cystic fibrosis induces interleukin-8 gene expression in a human bronchial epithelial cell line
J Clin Invest, 1992, 89 : 1478-1484.
- NAVARRO J., BELLON G.
La mucoviscidose, de la théorie à la pratique 2^{ème} édition
Montpellier : Espace Science, 2001.

NEWBY M.J., KEIM N.L., BROWN D.L.

Body composition of adult cystic fibrosis patients and control subjects as determined by densitometry, bioelectrical impedance, total-body electrical conductivity, skinfold measurements, and deuterium oxide dilution

Am J Clin Nutr, 1990, 52, 209-213.

OLIVIER K.N., BENNETT W.D., HOHNEKER K.W., ZEMAN K.L., EDWARDS L.J., BOUCHER R.C., KNOWLES M.R.

Acute safety and effects on mucociliary clearance of aerosolized uridine 5'-triphosphate + /-amiloride in normal human adults

Am J Respir Crit Care Med, 1996, 154 : 217-223.

OPPENHEIM J.J., BIRAGYN A., KWAK L.W., YANG D.

Roles of antimicrobial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity

Ann Rheum Dis, 2003, 62 : 17-21.

OPPENHEIMER E.A., CASE A.L., ESTERLY J.R., ROTHBERG R.M.

Cervical mucus in cystic fibrosis : A possible cause of infertility

Am J Obstet Gynecol, 1970, 108 : 673-674.

OSTEGAARD L.S., BALDURSSON O., WELSH M.J.

Regulation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Cl⁻ channel by its R domain

J Biol Chem, 2001, 276 : 7689-7692.

PARSON H.G., BEAUDRY P., PENCHARZ P.B.

The effect of nutritional rehabilitation of children with cystic fibrosis

Pediatr Res, 1986, 20 : 36-41

PATRIZIO P., SALAMEH W.A.

Expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mRNA in normal and pathological adult human epidymis

J Reprod Fertil Suppl, 1998, 53 : 261-270.

PENCHARZ P., HILL R., ARCHIBALD E.

Effect of energy repletion on dynamic aspects of protein metabolism of malnourished adolescent and young adult patients with cystic fibrosis during the first 12 days of treatment

J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1986, 5 : 388-392.

PEREZ - VILAR J., BOUCHER R.C.

Reevaluating gel-forming mucins' roles in cystic fibrosis lung disease

Free Radic Biol Med, 2004, 37 : 1564-1577.

PESCI E.C., IGLEWSKI B.H.

The chain of command in *Pseudomonas* quorum sensing

Trends Microbiol, 1997, 5 : 132-134.

PILEWSKI J.M., FRIZZELL R.A.

Role of CFTR in airway disease

Physiol Rev, 1999, 79 : S215-S255.

- PIORUNEK T., MARSZALEK A., BICZYSKO W., GOZDZIK J., COFTA S., SEGET M.
Correlation between the stage of cystic fibrosis and the level of morphological changes in adult patients
J Physiol Pharmacol, 2008, 59 : 565-572.
- PRATHA V.S., HOGAN D.L., MARTENSSON B.A., BERNARD J., ZHOU R., ISENBERG J.L.
Identification of transport abnormalities in duodenal mucosa and duodenal enterocytes from patients with cystic fibrosis
Gastroenterology, 2000, 118 : 1051-60.
- PUCHELLE E., BEORCHIA A., MENAGER M., ZAHM J.M., PLOTON D.
Three-dimensional imaging of the mucus secretory process in the cryofixed frog respiratory epithelium
Biol Cell, 1991, 72 : 159-166.
- PUCHELLE E., GAILLARD D., PLOTON D., HINNRASKY J., FUCHEY C., BOUTTERIN M.C., JACQUOT J., DREYER D., PAVIRANI A., DALEMANS W.
Differential localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in normal and cystic fibrosis airway epithelium
Am J Respir Cell Mol Biol, 1992, 7 : 485-491.
- PUCHELLE E., BREZILLON S., DUPUIT F., DE BENTZMANN S., GAILLARD D.
Remaniements de la muqueuse respiratoire et expression de CFTR dans la mucoviscidose : causes et conséquences
Dans : DERELLE J., HUBERT D., SCHEID P.
La mucoviscidose de l'enfant à l'adulte
Paris : John Libbey Eurotext, 1998 : 61-68.
- QUINTON P.M., BIJMAN J.
Higher bioelectric potentials due to decreased chloride absorption in the sweat glands of patients with cystic fibrosis
N Engl J Med, 1983, 308 : 1185-1189.
- RAMSEY B.W., FARRELL P.M., PENCHARZ P. AND THE CONSENSUS COMMITTEE
Nutritional assessment and management in cystic fibrosis : a consensus report
Am J Clin Nutr, 1992, 55 : 108-116.
- REGAMEY N., JEFFERY P.K., ALTON E.W., BUSH A., DAVIES J.C.
Airway remodeling and its relationship to inflammation in cystic fibrosis
Thorax, 2010, 66 : 624-629.
- RHODIN J.A.
The ciliated cells. Ultrastructure and function of the human tracheal mucosa
Am Rev Respir Dis, 1966, 93 : 1-15.
- RIBAYA – MERCADO J.D., BLUMBERG J.B.
Vitamin A : is it a risk factor for osteoporosis and bone fracture ?
Nutr Rev, 2007, 65 : 425-438.
- RIORDAN J.R.
The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
Annu Rev Physiol, 1993, 55 : 609-630.

RIORDAN J.R.

CFTR fonction and prospects for therapy
Annu Rev Biochem, 2008, 77 :701-726.

RIORDAN J.R., ROMMENS J.M., KEREM B., ALON N., ROZMAHEL R., GRZELCZAK Z., ZIELENSKI J., LOK S., PLAUSIC N., CHOU J.L., DRUMM M.L., IANNUZZI M.C., COLLINS F.S., TSUI L.C.

Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Cloning and Characterization of Complementary DNA
Science, 1989, 245 :1066-1073.

ROGIERS V.

Fatty acids in cystic fibrosis
H L Vis : Eds de l'Université de Bruxelles, 1983

ROLON M.A., BENALI K., MUNCK A., NAVARRO J., CLEMENT A., TUBIANA-RUFI N., CZERNICHOW P., POLAK M.

Cystic fibrosis-related diabetes mellitus : clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy
Acta Paediatr, 2001, 90 : 860-867.

ROMMENS J.M., IANNUZZI M.C., KEREM B., DRUMM M.L., MELMER G., DEAN M., ROZMAHEL R., COLE J.L., KENNEDY D., HIDAKA N., ZSIGA M., BUCHWALD M., RIORDAN J., TSUI L.C. COLLINS F.S.

Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping
Science, 1989, 245 : 1059-1065.

ROSE M.C., NICKOLA T.J., VOYNOW J.A.

Airway mucus obstruction : Mucin glycoproteins, MUC gene regulation and goblet cell hyperplasia
Am J Respir Cell Mol Biol, 2001, 25 : 533-537.

ROSE M.C., VOYNOW J.A.

Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease
Physiol Rev, 2006, 86 : 245-278.

ROSENFUND M.L., VASSALO C.L.

Essential fatty acid metabolism in cystic fibrosis
Nature, 1974, 251 : 715-717.

ROSENSTEIN B.J., CUTTING G.

The cystic fibrosis foundation consensus panel. The diagnosis of the cystic fibrosis : a consensus statement

J Pediatr, 1998, 132 : 589-595.

ROULLET – RENOLEAU N.

Question 2 : Quelle stratégie pour maintenir un état nutritionnel optimal ?

Influence de l'état nutritionnel sur l'évolution de la mucoviscidose : aspects physiopathologique
Arch Pediatr, 2003, 10 : 449s-452s.

RUBIN B.K., RAMIREZ O., ZAYAS J.G., FINEGAN B., KING M.

Collection and analysis of respiratory mucus from subjects without lung disease
Am Rev Respir Dis, 1990, 141 : 1040-1043.

RULE A.H., KOPITO L., SHWACHMAN H.

Chemical analysis of ejaculates from patients with cystic fibrosis
Fertil Steril, 1970, 21 : 515-520.

SAIMAN L., SIEGEL J.

Infection control in cystic fibrosis
Clin Microbiol Rev, 2004, 17 : 57-71.

SALLE B.L., DELVIN E., CLARIS O.

Vitamines liposolubles chez le nourrisson
Arch Pediatr, 2005, 12 : 1174-1179.

SANDERS T.A., RANA S.K.

Comparison of the metabolism of linoleic and linolenic acids in the fetal rat
Ann Nutr Metab, 1987, 31 : 349-353.

SANDERSON M.J.

Mechanisms controlling airway ciliary activity

Dans : ROGERS D.F., LETHEM M.I.

Airway mucus : Basic mechanisms and clinical perspectives

Berlin : Birkhäuser, 1997 : 91-116

SARLES J., BARTHELLEMY S., FEREC C., IOVANNA J., ROUSSEY M., FARRIAUX J.P., TOUTAIN A.,
BERTHELOT J., MAURIN N., CODET J.P., BERTHEZENE P., DAGORN J.C.

Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates : relevance to neonatal screening
for cystic fibrosis

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1999, 80 : F118-F122.

SARLES J.

Question 2 : Quelle stratégie pour maintenir un état nutritionnel optimal ?

Les moyens d'interventions thérapeutiques nutritionnelles chez les patients atteints de
mucoviscidose

Arch Pediatr, 2003, 10 : 437s-439s.

SARLES J., BERTHEZENE P., LE LOUARN C., SOMMA C., PERINI J.M., CATHELINE M., MIRALLIE S., LUZET
K., ROUSSEY M., FARRIAUX J.P., BERTHELOT J., DAGORN J.C.

Combining immunore active trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of
newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis

J Pediatr, 2005, 147 : 302-305.

SCHARFMAN A., DEGROOTE S., BEAU J., LAMBLIN G., ROUSSEL P., MAZURIER J.

Pseudomonas aeruginosa binds to neoglycoconjugates bearing mucin carbohydrate determinants
and predominantly to sialyl-Lewis x conjugates

Glycobiology, 1999, 9 : 757-764.

SCHWIEBERT E.M., EGAN M.E., HWANG T.H., FULMER S.B., ALLEN S.S., CUTTING G.R., GUGGINO W.B.

CFTR regulates outwardly rectifying chloride channels through an autocrine mechanism involving ATP
Cell, 1995, 81 : 1063-1073.

SCHWIEBERT E.M., BENOS D.J., EGAN M.E., STUTTS M.J., GUGGINO W.B.

CFTR is a conductance regulator as well as a chloride channel

Physiol Rev, 1999, 79 : S145-S166.

SCOTT R.B., O'LOUGHLIN E.V., GALL D.G.

Gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis

J Pediatr, 1985, 106 : 223-227.

SERMET-GAUDELUS I., POISSON-SALOMON A.S., COLOMB V., BRUSSET M.C., MOSSER F., BERRIER F., RICOUR C.

Simple pediatric nutritional risk score to identify children at risk of malnutrition
Am J Clin Nutr, 2000, 72 : 64-70.

SERMET – GAUDELUS I., DECHAUX M., VALLEE B., FAJAC A., GIRODON E., NGUYEN – KHOA T., MARIANOVSKI R., HURBAIN I., BRESSON J.L., LENOIR G., EDELMAN A.

Chloride transport in nasal ciliated cells of cystic fibrosis heterozygotes
Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171 : 1026-1031.

SERMET – GAUDELUS I., EDELMAN A., FAJAC I.

Channelopathies in bronchiectasies

Dans : FLOTO R.A., HAWORTH C.S.

Bronchiectasis

Plymouth : European Respiratory Society, 2011 : 150-162.

SHWACHMAN H., KOWALSKI M., KHAW K.T.

Cystic fibrosis : a new outlook. 70 patients above 25 years of age
Medecine, 1977, 56 : 129-149.

SIGUEL E.N.

Essential and trans fatty acid metabolism in health and disease

Compr Ther, 1994, 20 : 500-510.

SINAASAPPEL M., STERN M., LITTLEWOOD J., WOLFE S., STEINKAMP G., HEIJERMAN H.G., ROBBERECHT E., DORING G.

Nutrition in patients with cystic fibrosis : a European Consensus
J Cyst Fibros, 2002, 1 : 51-75.

SLEIGH M.A.

Ciliary function in mucus transport

Chest, 1981, 80 : 791-795.

SLEIGH M.A., BLAKE J.R., LIRON N.

The propulsion of mucus by cilia

Am Rev Respir Dis, 1988, 137 : 726-741.

SMITH J.J. TRAVIS S.M., GREENBERG E.P., WELSH M.J.

Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid
Cell, 1996, 85 : 229-236.

SOKOL R.J., DURIE P.R.

Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group

J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1999, 28 : 1-13.

SOUTTER V.L., KRISTIDIS P., GRUCA M.A., GASKIN K.J.

Chronic undernutrition / growth retardation in cystic fibrosis
Clin Gastroenterol, 1986, 15 : 137-155.

- SPERLING R.I., BENINCASO A.I., KNOELL C.T., LARKIN J.K., AUSTEN K.F., ROBINSON D.R.
Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils
J Clin Invest, 1993, 91 : 651-660.
- SPRECHER H.W., BAYKOUSHEVA S.P., LUTHRIA D.L., MOHAMMED B.S.
Differences in the regulation of biosynthesis of 20- versus 22-carbon polyunsaturated fatty acids
Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 1995, 52 : 99-101.
- SPROUL A., HUANG N.
Growth patterns in children with cystic fibrosis
J Pediatr, 1964, 65 : 664-676
- STEAD R.J., HODSON M.E., BATTEN J.C., ADAMS J., JACOBS H.S.
Amenorrhea in cystic fibrosis
Clin Endocrinol, 1987, 26 : 187-195.
- STERN R.C.
The diagnosis of cystic fibrosis
N Engl J Med, 1997, 336 : 487-491.
- STRANDVIK P., BRONNEGARD M., GILLJAM H., CARLSTEDT – DUKE J.
Relation between defective regulation of arachidonic acid release and symptoms in cystic fibrosis
Scand J Gastroenterol Suppl, 1988, 143 : 1-4.
- STRANDVIK B., GRONOWITZ E., ENLUNG F., MARTINSSON T., WAHLSTROM J.
Essential fatty acid deficiency in relation to genotype in patients with cystic fibrosis
J Pediatr, 2001, 139 : 650-655.
- STURGESS J.M.
Structural and developmental abnormalities of the exocrine pancreas in cystic fibrosis
J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1984, 3(Suppl. 1): S55-S66.
- STUTMAN H.R., LIEBERMAN J.M., NUSSBAUM E., MARKS M.I.
Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis : A randomized controlled trial
J Pediatr, 2002, 140 : 299-305.
- STUTTS M.J., CANESSA C.M., OLSEN J.C., HAMRICK M., COHN J.A., ROSSIER B.C., BOUCHER R.C.
CFTR as a cAMP-dependant regulator of sodium channels
Science, 1995, 269 : 847-850.
- TARRAN R., LOEWEN M.E., PARADISO A.M., OLSEN J.C., GRAY M.A., ARGENT B.E., BOUCHER R.C., GABRIEL S.E.
Regulation of mucine airway surface liquid volume by CFTR and Ca²⁺-activated Cl⁻ conductances
J Gen Physiol, 2002, 120 : 407-418.
- TARRAN R.
Regulation of airways surface liquid volume and mucus transport by active ion transport
Proc Am Thorac Soc, 2004, 1 : 42-46.

TERHEGGEN – LAGRO S.W., RIJKERS G.T., VAN DER ENT C.K.

The role of airways epithelium and blood neutrophils in the inflammatory response in cystic fibrosis
J Cyst Fibros, 2005, 4 : 15-23.

THEROND P., COUTURIER M., NAVARRO J.,

First report on status of molecular species of membrane phospholipids before and after peroxidation in cystic fibrosis

Copenhagen : 17th European CF conference book, 1991

THOMAS G.R., COSTELLOE E.A., LUNN D.P., STACEY K.J., DELANEY S.J., PASSEY R., MC GLINN E.C., MC MORRAN B.J., AHADIZADEH A., GECZY C.L., WAINWRIGHT B.J., HUME D.A.

G551D cystic fibrosis mice exhibit abnormal regulation of inflammation in lungs and macrophages
J Immunol, 2000, 164 : 3870-3877.

TOMEZSKO J.L., STALLINGS V.A., KAWCHAK D.A., GOIN J.E., DIAMOND G., SCANLIN T.F.

Energy expenditure and genotype of children with cystic fibrosis

Pediatr Res, 1994, 35 : 451-460.

TOSI M.F., ZAKEM H., BERGER M.

Neutrophil elastase cleaves C3bi on opsonized *Pseudomonas* as well as CR1 on neutrophils to create a functionally important opsonin receptor mismatch

J Clin Invest, 1990, 86 : 300-308.

TOUNIAN P.

Question 2 : Quelle stratégie pour maintenir un état nutritionnel optimal ?

Comment et quand évaluer l'état nutritionnel des enfants atteints de mucoviscidose ?

Arch Pediatr, 2003, 10 : 431s-436s.

TSUI L.C., BUCHWALD M.

Biochemical and molecular genetics of cystic fibrosis

Adv Hum Genet, 1991, 20 : 153-266.

TSUKITA S., FURUSE M., ITOH M.

Multifunctional strands in tight junctions

Nat Rev Mol Cell Biol, 2001, 2 : 285-293.

TURCK D., MICHAUD L.

Mucoviscidose

Dans : LEVERVE X., COSNES J., ERNY P., HASSELMANN M.

Traité de nutrition artificielle de l'adulte

Paris : Springer, 2001 : 901-912.

TURCK D., MICHAUD L., WIZLA – DERAMBURE N.

Atteintes digestives dans la mucoviscidose et prise en charge nutritionnelle

Rev Prat, 2003a, 53 : 151-157.

TURCK D.

Question 1 : Quelle est l'influence de l'état nutritionnel sur l'évolution de la mucoviscidose ?

Aspect physiopathologique des troubles nutritionnels au cours de la mucoviscidose

Arch Pediatr, 2003b, 10 : 413s-420s.

- VAISMAN N., PENCHARZ P.B., COREY M., CANNY G.J., HAHN E.
Energy expenditure of patients with cystic fibrosis
J Pediatr, 1987, 111 : 496-500.
- VAN DER DEEN M., DE VRIES E.G., TIMENS W., SCHEPER R.J., TIMMER-BOSSCHA H., POSTMA D.S.
ATP-binding cassette (ABC) transporters in normal and pathological lung
Respir Res, 2005, 6 : 59.
- VAN EGMOND A.W.A., KOSOROK M.R., KOSCIK R., LAXOVA A., FARRELL P.M.
Effect of linoleic acid intake on growth of infants with cystic fibrosis
Am J Clin Nutr, 1996, 63 : 746-752.
- VARSANO S., BASBAUM C.B., FORSBERG L.S., BORSON D.B., CAUGHEY G., NADEL J.A.
Dog tracheal epithelial cells in culture synthesize sulfated macromolecular glycoconjugates and release them from the cell surface upon exposure to extracellular proteinases
Exp Lung Res, 1987, 13 : 157-184.
- VEALE D., RODGERS A.D., GRIFFITHS C.J., ASHCROFT T., GIBSON G.J.
Variability in ciliary beat frequency in normal subjects and in patients with bronchiectasis
Thorax, 1993, 48 : 1018-1020.
- VENKATAKRISHNAN A., STECENKO A.A., KING G., BLACKWELL T.R., BRIGHAM K.L., CHRISTMAN J.W., BLACKWELL T.S.
Exaggerated activation of nuclear factor-kappa B and altered IkappaB – beta processing in cystic fibrosis bronchial epithelial cells
Am J Respir Cell Mol Biol, 2000, 23 : 396-403.
- VERDUGO P.
Goblet cells secretion and mucogenesis
Annu Rev Physiol, 1990, 52 : 157-176.
- VERGANI P., LOCKLESS S.W., NAIRN A.C., GADSBY D.C.
CFTR channel opening by ATP-driven tight dimerization of its nucleotide-binding domains
Nature, 2005, 433 : 876-880.
- VIDAILHET M.
Diagnostic prénatal et postnatal. Méthodes, indications, aspects juridiques et éthiques
Rev Prat, 1994, 44 : 1241-1248.
- VIDAILHET M., DERELLE J.
Expérience du centre de soins pour enfants de Nancy
Dans : *Dépistage néonatal de la mucoviscidose*
1998, Actes du congrès international, 10-11 Septembre, Caen.
- VIDAILHET M.
Besoins nutritionnels : Définitions des apports nutritionnels conseillés
Dans : GOULET O., VIDAILHET M.
Alimentation de l'enfant en situations normale et pathologique
Reuil-Malmaison : Doin, 2002 : 42.

- VIJ N., MAZUR S., ZEITLIN P.L.
CFTR is a negative regulator of NF- κ B mediated innate immune response
PLoS ONE, 2009, 4 : e4664.
- VON ESSEN M.R., KONGSBK M., SCHJERLING P., OLGAARD K., ODUM N., GEISLER C.
Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells
Nat Immunol, 2010, 11 : 344-349.
- VOSS A., REINHART M., SANKARAPPA S., SPRECHER H.
The metabolism of 7, 10, 13, 16, 19-docosapentaenoic acid to 4, 7, 10, 13, 16, 19-docosahexaenoic acid in rat liver is independent of a 4-desaturase
J Biol Chem, 1991, 266 : 19995-20000.
- VOYNOW J.A., GENDLER S.J., ROSE M.C.
Regulation of mucin genes in chronic inflammatory airway diseases
Am J Respir Cell Mol Biol, 2006, 34 : 661-665.
- WARE L.B., MATTHAY M.A.
The acute respiratory distress syndrome
N Engl J Med, 2000, 342, 1334 – 1349.
- WATT A., COURTNEY J., MOORE J., ENNIS M., ELBORN J.
Neutrophil cell death, activation and bacterial infection in cystic fibrosis
Thorax, 2005, 60 : 659-664.
- WEINMANN P., GAEHTGENS P., WALZOG B.
Bcl-xl and Bax-alpha-mediated regulation of apoptosis of human neutrophils via caspase-3
Blood, 1999, 93 : 3106-3115.
- WELSH M.J., ANDERSON M.P.
Regulation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channel by Mg ATP
Soc Gen PhysiolSer, 1993, 48 : 119-127.
- WILSCHANSKI M., FAMINI H., STRAUSS – LEVIATAN N., RIVLIN J., BLAU H., BIBI H., BENTUR L., YAHAV Y., SPRINGER H., KRAMER M.R., KLAR A., ILANI A., KEREM B., KEREM E.
Nasal potential difference measurements in patients with atypical cystic fibrosis
Eur Respir J, 2001, 17 : 1208-1215.
- WINE J.J.
The genesis of cystic fibrosis lung cancer
J Clin Invest, 1999, 103 : 309-312.
- WITKO – SARSAT V., ALLEN R.C., PAULAIS M., NGUYEN A.T., BESSOU G., LENOIR G., DESCAMPS-LATSCHA B.
Disturbed myeloperoxidase-dependent activity of neutrophils in cystic fibrosis homozygotes and heterozygotes, and its correction by amiloride
J Immunol, 1996, 157 : 2728-2735.
- WITKO – SARSAT V., SERMET – GAUDELUS I., LENOIR G., DESCAMPS – LATSCHA B.
Inflammation and CFTR : might neutrophils be the key in cystic fibrosis ?
Mediator Inflamm, 1999, 8 : 7-11.

WITT H.,
Chronic pancreatitis and cystic fibrosis
Gut, 2003, 52 : 31-41.

WORLITZSCH D., TARRAN R., ULRICH M., SCHWAB U., CEKICI A., MEYER K.C., BIRRER P., BELLON G., BERGER J., WEISS T., BOTZENHART K., YANKASKAS J.R., RANDELL S., BOUCHER R.C., DORING G.
Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway Pseudomonas infections of cystic fibrosis patients
J Clin Invest, 2002, 109 : 317-325.

ZABNER J., SMITH J.J., KARP P.H., WIDDICOMBE J.H., WELSH M.J.
Loss of CFTR chloride channels alters salt absorption by cystic fibrosis airway epithelia in vitro
Mol Cell, 1998, 2 : 397-403.

Ressources internet :

AGENCE NATIONALE DE SECURITE SANITAIRE (ANSES) (consulté le 4 février 2012)

Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras

Rapport d'expertise collective, 2011.

<http://www.anses.fr/Documents/NUT2006sa0359Ra.pdf>

ASSOCIATION FRANCAISE POUR LE DEPISTAGE ET LA PREVENTION DES HANDICAPS DE L'ENFANT (AFDPHE) (consulté le 9 décembre 2011)

Le dépistage

Article, 2008.

http://www.afdphe.org/ewb_pages/m/mucoviscidose-depistage.php

CADUCEE (consulté le 21 janvier 2012)

Les vitamines

Article, 2000.

<http://www.caducee.net/Fiches-techniques/vitamine.asp>

COLLEGE DES ENSEIGNANTS DE PNEUMOLOGIE (CEP) (consulté le 4 mars 2012)

Anomalies du poids et de la composition corporelle, anorexie, boulimie

Publication, 2009.

http://www.splf.org/s/spip.php?action=accéder_document&arg=2737&cle=d9775032f051acb71fe8b223e67e7507ecc9efce&file=doc%2FPoids_et_Composition_Corporelle.doc

JOHN LIBBEY EUROTTEXT (consulté le 17 mars 2012)

Les gènes modificateurs dans la mucoviscidose

Article, 2001.

<http://www.jle.com/fr/revues/medecine/mtp/e-docs/00/03/0D/F3/article.phtml>

JOHN LIBBEY EUROTTEXT (consulté le 8 avril 2012)

Carences vitaminiques et dénutritions

Article, 2002.

http://www.jle.com/fr/revues/bio_rech/abc/e-docs/00/00/C6/CC/article.phtml

JOHN LIBBEY EUROTTEXT (consulté le 19 avril 2012)

Complémentarité et équilibre de l'apport alimentaire en protéines et en lipides

Article, 2003.

http://www.jle.com/fr/revues/agro_biotech/ocl/e-docs/00/03/35/76/article.phtml

NUTRA NEWS (consulté le 7 avril 2012)

La Lactoferrine, en première ligne des défenses immunitaires

Article, 2004.

<http://www.nutranews.org/sujet.pl?id=221>

PHARMACORAMA (consulté le 7 mars 2012)

Facteurs de croissance hématopoïétiques

Article, 2005.

<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Cytokine7.php>

PHARMACORAMA (consulté le 12 avril 2012)

Eicosanoïdes – Métabolisme

Article, 2008.

http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Eicosanoïdesa2_1.php

SOCIETE NATIONALE FRANCAISE DE GASTRO-ENTEROLOGIE (SNFGE) (consulté le 19 janvier 2012)

Besoins nutritionnels et apports alimentaires de l'adulte. Evaluation de l'état nutritionnel.

Dénutrition

Item 110, 2009.

http://www.snfge.org/05-Interne-Chercheurs/0B-internes-etudiants/abrege/PDF/CDU_7_item_110.pdf

US NEWS & WORLD REPORT (consulté le 15 novembre 2011)

Study pinpoints new gene for cystic fibrosis

Article, 2009.

<http://health.usnews.com/health-news/managing-your-healthcare/genetics/articles/2009/02/25/study-pinpoints-new-gene-for-cystic-fibrosis>

VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE (consulté le 9 décembre 2011)

Bilan des données 2009

Rapport, 2009.

http://www.vaincrelamuco.org/e_upload/pdf/rapport_registre_2009.pdf

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 22 Juin 2012

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : GEHL Benoît</p> <p><u>Sujet</u> : INFLAMMATION ET MUCOVISCIDOSE : INTERET D'UNE PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur des Universités Directeur : M. Marc MERTEN, Maître de conférences des Universités</p> <p>Juges : Dr. Jocelyne DERELLE, Pneumo-pédiatre, CHU Brabois, NANCY Dr. Bernard PETITGAND, Pédiatre, HAGONDANGE Mme Sophie MENETRE, Pharmacien, CHU Brabois, NANCY</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 30/05/2012</p> <p>Le Président du Jury Le Directeur de Thèse</p> <p>Pv B. LEININGER Marc Merten</p>  
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 04 JUN 2012</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center"><i>Francine PAULUS</i></p> <p><i>PO</i> Francine KEDZIEREWICZ Vice-doyen</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 11.06.2012</p> <p align="center">le Président de l'Université de Lorraine</p> <p align="center"><i>P1</i></p> <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 4016</p>

N° d'identification : 4016

TITRE

**INFLAMMATION ET MUCOVISCIDOSE :
INTERET D'UNE PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE**

Thèse soutenue le 22 JUIN 2012

Par GEHL BENOIT

RESUME :

La mucoviscidose est cette maladie génétique grave fréquente dans les populations caucasiennes. Cependant, en tant que pharmaciens, sommes-nous prêts à recevoir ces patients dans nos officines et à les conseiller ? Les ordonnances de ces patients sont très inhabituelles et nécessitent une bonne connaissance de la pathologie et de ses symptômes.

L'un des symptômes principaux de cette maladie est l'inflammation pulmonaire chronique qui s'installe au fil du temps. Cette inflammation est très difficile à atténuer malgré les nombreux traitements anti-inflammatoires que reçoivent ces patients, aussi bien par voie orale, que par voie locale (aérosols, nébulisation).

Les causes responsables de ce phénomène inflammatoire peuvent être de deux types : endogène (lié à la mutation du gène CFTR ?, lié au recrutement anormal des polynucléaires neutrophiles ?) et / ou exogène (en lien avec l'alimentation ? lié aux infections bactériennes ?).

Cette thèse tente de répondre à ces interrogations quant aux mécanismes responsables de cette inflammation et d'apporter l'idée d'une correction nutritionnelle afin d'essayer de réduire le traitement anti-inflammatoire.

De plus, de nombreux éléments nutritionnels subissent un défaut d'absorption dans cette pathologie. Il s'agit entre autres des acides gras et des vitamines liposolubles, qui pourraient jouer un rôle dans l'augmentation ou la réduction du processus inflammatoire.

MOTS CLES : mucoviscidose, inflammation, infection, nutrition, acides gras, vitamines liposolubles

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mr Marc MERTEN	Inserm U954 – NGERE Faculté de Médecine	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle

