

# BESOINS NUTRITIONNELS DES PATIENTS SOUFFRANT DE MUCOVISCIDOSE

NOVEMBRE 2022 CSS N° 9414



# **DROITS D'AUTEUR**

Service public Fédéral de la Santé publique, de la Sécurité de la Chaîne alimentaire et de l'Environnement

# Conseil Supérieur de la Santé

Place Victor Horta 40 bte 10 B-1060 Bruxelles

Tél.: 02/524 97 97

E-mail: info.hgr-css@health.fgov.be

Tous droits d'auteur réservés.

Veuillez citer cette publication de la façon suivante: Conseil Supérieur de la Santé. Besoins nutritionnels des patients souffrant de mucoviscidose. Bruxelles: CSS; 2022. Avis n° 9414.

La version intégrale de l'avis peut être téléchargés à partir de la page web: www.css-hgr.be

Cette publication ne peut être vendue



# **AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9414**

# Besoins nutritionnels des patients souffrant de mucoviscidose

in this scientific advisory report, which offers guidance to public health policy-makers, the Superior Health Council of Belgium provides an assessment on the specific nutritional needs of patients with cystic fibrosis.

> Version validée par le Collège de 9 novembre 2022<sup>1</sup>

#### INTRODUCTION ET QUESTION

Les FSMP (Food for Special Medical Purposes/Denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales) sont notifiés au SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement (SPF SPSCAE), DG Animal, Plants, Foods (DGAPF).

Le SPF SPSCAE a sollicité un avis du Conseil Supérieur de la Santé concernant les besoins nutritionnels des patients souffrant de fibrose kystique ou mucoviscidose (CF) afin de vérifier si la composition des produits notifiés pour ce groupe-cible est appropriée et sûre pour les patients concernés.

Cet avis scientifique permettra donc d'identifier les besoins nutritionnels spécifiques des patients souffrant de CF sur la base des informations fournies par le SPF SPSCAE et des dernières connaissances scientifiques.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Le Conseil se réserve le droit de pouvoir apporter, à tout moment, des corrections typographiques mineures à ce document. Par contre, les corrections de sens sont d'office reprises dans un erratum et donnent lieu à une nouvelle version de l'avis.

#### II CONCLUSION

En conclusion, le CSS émet un avis favorable quant à l'utilisation des FSMP's (notifiés auprès du SPF DGAPF) destinés aux patients atteints de CF, pour les raisons suivantes :

- Compte-tenu du fait que les compléments alimentaires contenant de la vitamine A et D sur le marché ne répondent pas aux besoins spécifiques des patients atteints de CF;
- Compte-tenu du fait que ces produits FSMP répondent aux besoins des patients atteints de CF :
- Compte-tenu de la présentation sous forme hydrosoluble de vitamines liposolubles favorisant au maximum l'absorption intestinale ;
- Compte-tenu de l'adaptation et de la modulation des doses en fonction des besoins du patient;
- Compte-tenu de l'absence de risque d'intoxication lié aux prescriptions magistrales qui statistiquement donnent lieu à un nombre irréductible d'intoxications avérées par le passé dans l'expérience des centres de référence belges ;
- Compte-tenu de l'apport au confort du patient et à la compliance au traitement par le fait que l'ensemble des micro-nutriments peut être pris en une seule prise ;
- Compte-tenu que l'expérience actuelle est positive ;
- Compte-tenu que son utilisation et son monitoring resteront sous la responsabilité médicale :
- Compte-tenu que la vente de ces produits est encadrée ;
- Compte tenu de l'absence de risque d'intoxication pour les patients atteints de CF;
- Compte tenu de l'absence de risque d'intoxication chez des sujets normaux consommant ces produits aux doses recommandées.



# Mots clés et MeSH descriptor terms<sup>2</sup>

MeSHterms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Cystic	Cystic fibrosis	Cystische fibrose	Fibrose kystique	Zystische Fibrose
fibrosis	Mucoviscidosis	Mucoviscidose	Mucoviscidose	Mukoviszidose
Guidelines	Guidelines	Aanbevelingen	Recommandations	Empfehlungen
Nutritional status	Nutritional status	Nutritionele status	Etat nutritionnel	Ernährungszustand
Nutritional	Nutritional	Voedingsbehoeften	Besoins	Ernährungsbedürfnisse
requirements	requirements		nutritionnels	
Malnutrition	Malnutrition	Malnutritie	Malnutrition	Unterernährung
	Nutritional			
	deficiency			
Nutritional	Nutritional	Nutritionele	Complémentation	Nahrungsergänzung
support	support	supplementering	nutritionnelle	
Fat soluble	Fat soluble	Vetoplosbare	Vitamines	Fettlösliche Vitamine
vitamins	vitamins	vitaminen	liposolubles	
Vitamin A	Vitamin A	Vitamine A	Vitamine A	Vitamin A
Vitamin D	Vitamin D	Vitamine D	Vitamine D	Vitamin D
Vitamin E	Vitamin E	Vitamine E	Vitamine E	Vitamin E
Vitamin K	Vitamin K	Vitamine K	Vitamine K	Vitamin K

MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM (National Library of Medicine) controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh</a>.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Le Conseil tient à préciser que les termes MeSH et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition aisés du scope de l'avis. Pour de plus amples informations, voir le chapitre « méthodologie ».



\_\_\_\_\_ **.**..

#### III METHODOLOGIE

Après analyse de la demande, le Collège et le président du domaine Nutrition, Alimentation et Santé, y compris Sécurité Alimentaire (NASSA) ont identifié les expertises nécessaires. Afin de répondre à la question, un groupe de travail ad hoc a ensuite été créé au sein du groupe de travail permanent NASSA, dans lequel les expertises énumérées au point VI étaient représentées.

Les experts du groupe de travail ad hoc ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique, publiée à la fois dans des journaux scientifiques et des rapports d'organisations nationales et internationales compétentes en la matière (*peer-reviewed*), ainsi que sur l'opinion des experts.

Différentes équations de recherche PubMed ont été réalisées avec les termes *MeSH* suivants : *cystic fibrosis / guidelines / nutritional status / fat soluble vitamins / vitamin A / vitamin D / vitamin E / vitamin K*. Le filtre suivant a été appliqué : au cours des 10 dernières années.

Après approbation de l'avis par le groupe de travail ad hoc et par le groupe de travail permanent en charge du domaine NASSA, le Collège a validé l'avis en dernier ressort.



#### IV ELABORATION ET ARGUMENTATION

#### Liste des abréviations utilisées

CBAVD Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens

Absence congénitale bilatérale des canaux déférents

CF Cystic Fibrosis

Fibrose kystique

CFTR Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

CSS Conseil Supérieur de la Santé DGAPF DG Animals, Plants, Foods

DIOS Distal Intestinal Obstruction Syndrome

Syndrome d'obstruction intestinale distale

EFA Essential Fatty Acids

Acides gras essentiels

EU European Union

Union Européenne

FFMI Fat Free Body Mass Index

FSMP Food for Special Medical Purposes

Denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales

IM Intra-musculaire

IMCIndice de masse corporelleIMMIndice de masse maigreIUUnité internationale

NASSA Nutrition, Alimentation et Santé y compris Sécurité Alimentaire

ORL Oto-Rhino-Laryngologie

PERT Pancreatic Enzyme Replacement Therapy

SPF SPSCAE Service Public Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire

et Environnement

UE Union Européenne



# 1 Contexte légal

Les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales (FSMP) sont définies dans le règlement (UE) n°609/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées aux nourrissons et aux enfants en bas âge, les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales et les substituts de la ration journalière totale pour contrôle du poids comme suit :

On entend par « denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales » une denrée alimentaire spécialement traitée ou formulée et destinée à répondre aux besoins nutritionnels de patients, y compris les nourrissons, et qui ne peut être utilisée que sous contrôle médical, et destinée à constituer l'alimentation exclusive ou partielle des patients dont les capacités d'absorption, de digestion, d'assimilation, de métabolisation ou d'excrétion des denrées alimentaires ordinaires ou de certains de leurs ingrédients ou métabolites sont diminuées, limitées ou perturbées, ou dont l'état de santé détermine d'autres exigences nutritionnelles particulières qui ne peuvent être satisfaites par une modification du seul régime alimentaire normal;

Cette définition comporte trois éléments importants qui doivent être présents pour la classification de FSMP :

- Destinés à la prise en charge diététique des patients ;
- À utiliser sous surveillance médicale ;
- La prise en charge diététique ne peut être assurée par la seule modification du régime normal (le régime normal comprend des compléments alimentaires).

L'exigence spécifique en matière de composition et d'information des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales est réglementée par le règlement délégué (UE) 2016/128 du 25 septembre 2015 complétant le règlement (UE) n°609/2013 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales.

Les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales sont classées dans les trois catégories suivantes :

- (a) aliment nutritionnellement complet avec une formulation standard de nutriments qui, utilisé conformément aux instructions du fabricant, peut constituer la seule source d'alimentation des personnes auxquelles il est destiné;
- (b) aliment nutritionnellement complet avec une formulation adaptée aux besoins nutritionnels spécifiques d'une maladie, d'un trouble ou d'un état pathologique qui, utilisé conformément aux instructions du fabricant, peut constituer la seule source d'alimentation des personnes auxquelles il est destiné;
- (c) aliment nutritionnellement incomplet avec une formulation standard ou une formulation adaptée aux besoins nutritionnels spécifiques d'une maladie, d'un trouble ou d'un état pathologique, qui ne convient pas pour être utilisé comme seule source d'alimentation.

Les produits faisant l'objet de cet avis concernent la catégorie c) aliment nutritionnellement incomplet avec une formulation standard ou une formulation adaptée aux besoins nutritionnels



spécifiques d'une maladie, d'un trouble ou d'un état pathologique, qui ne convient pas pour être utilisé comme seule source d'alimentation.

Selon l'art. 2, point 2, du règlement délégué (UE) 2016/128 du 25 septembre complétant le règlement (UE) n°609/2013 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, la formulation des denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales doit être fondée sur des principes médicaux et nutritionnels solides. Son utilisation, conformément aux instructions du fabricant, doit être sûre, bénéfique et efficace pour répondre aux besoins nutritionnels spécifiques des personnes auxquelles elle est destinée, comme le démontrent les données scientifiques généralement acceptées.

Les produits destinés à répondre aux besoins nutritionnels spécifiques des patients souffrant de mucoviscidose sont classés comme FSMP en Belgique. La Belgique dispose d'une législation nationale sur les niveaux maximaux de certaines vitamines et minéraux pour les aliments enrichis et les compléments alimentaires. Toutefois, dans le cas des FSMP, ces niveaux maximaux ne s'appliquent pas, car les FSMP sont destinés à répondre aux besoins nutritionnels spécifiques des personnes auxquelles ils sont destinés, comme le démontrent les données scientifiques généralement acceptées.

#### 2 Caractérisation de la CF

La mucoviscidose, ou fibrose kystique (CF), est une maladie héréditaire autosomique récessive. Il s'agit de la maladie héréditaire potentiellement mortelle la plus fréquente en Belgique, où elle touche environ 1 nouveau-né sur 5 300. Cela signifie que 20 à 25 patients sont diagnostiqués chaque année en Belgique. En Belgique, il y a environ 1 300 patients vivant avec la mucoviscidose.

Les symptômes de la maladie sont principalement dus à la production de sécrétions visqueuses par les glandes exocrines, ce qui entraîne l'obstruction des voies d'évacuation glandulaires et des petites voies respiratoires.

La maladie se caractérise principalement par des troubles digestifs dus à la perte de la fonction pancréatique exocrine, qui est présente à la naissance chez environ 95 % des patients, et par des infections chroniques des voies respiratoires.



#### 2.1 Tableau clinique

Les symptômes et les complications possibles de la mucoviscidose sont résumés dans le tableau 1 (De Jongste, Merkus & Gerritsen, 2015). En général, les symptômes apparaissent dès l'âge de la petite enfance. Comme ils ne sont pas très spécifiques, le dépistage néonatal est justifié.

En raison de l'allongement de l'espérance de vie, de nouvelles manifestations cliniques et des complications propres à l'adulte apparaissent. De plus, un nombre croissant de patients bénéficient de transplantations d'organes : poumons, foie, pancréas, etc.

# 2.1.1 Anomalies pulmonaires (Turcios, 2020)

Chez la plupart des patients, les anomalies pulmonaires apparaissent à un âge précoce : légère tachypnée et toux fréquente. La barrière mécanique des voies respiratoires est perturbée par le fait que les sécrétions normales ne sont pas produites et ne peuvent pas être évacuées normalement. La défense contre les infections respiratoires est perturbée, ce qui entraîne des infections respiratoires récurrentes et une toux chronique. En raison de l'obstruction chronique des voies respiratoires et des infections respiratoires répétées, la mucoviscidose s'accompagne d'une diminution de la surface de ventilation des poumons. De nombreux enfants produisent quotidiennement des expectorations purulentes dès leur plus jeune âge. Le traitement antibiotique améliore la fonction pulmonaire et les symptômes, mais ne permet généralement pas d'éradiquer les micro-organismes qui ont colonisé les voies respiratoires. L'essoufflement augmente progressivement et la plupart des patients finissent par mourir d'insuffisance respiratoire.

#### 2.1.2 Anomalies digestives (Ooi & Durie, 2016)

Le pancréas exocrine sécrète moins de chlore, de bicarbonate et d'enzymes digestives. Il existe une carence en enzymes digestives, notamment en lipase. En raison d'une perturbation des sécrétions biliaires et pancréatiques, l'acide gastrique n'est pas suffisamment neutralisé dans l'intestin grêle proximal, ce qui se traduit par :

- Un fonctionnement perturbé des enzymes digestives ;
- La malabsorption des macro-nutriments (protéines, glucides et graisses) et la malnutrition;
- La malabsorption des vitamines liposolubles.

La malabsorption se traduit par des selles volumineuses qui contiennent beaucoup de graisses (stéatorrhée). L'enfant a le ventre gonflé et ne prend pas assez de poids malgré un bon appétit.



Tableau 1. Symptômes et complications possibles dans la mucoviscidose (De Jongste, Merkus & Gerritsen, 2015)

Les premiers jours après la naissance.  Absence d'évacuation du premier méconium, iléus méconial (5-10%).  Régurgitations fréquentes, ventre gonflé. Rare : atrésie intestinale, volvulus.  Quelques semaines à quelques mois après la naissance.  Faible prise de poids malgré une bonne alimentation (malabsorption).  Ictère étendu.  Selles volumineuses et malodorantes fréquentes et stéatorrhée (malabsorption).  Goût salé lors des câlins (dû à l'augmentation de la teneur en NaCl dans la sueur).  Baisse importante des taux de sodium et de chlore dans le sang en raison de la perte de sel par la transpiration.  Toux productive fréquente.  Les premières années de la vie.  Infections récurrentes des voies respiratoires supérieures et inférieures ; colonisation bactérienne chronique du tissu pulmonaire.  Toux productive continue.  Mauvaise croissance malgré une alimentation adéquate et suffisante (malabsorption).  Adolescence et âge adulte.  Infections des voies respiratoires et insuffisance respiratoire.  Sinusite chronique, polypes nasaux.  Petite stature, apparence frêle, puberté tardive.  Constipation et douleurs abdominales.  Intussusception.  Abcès appendiculaire.  Syndrome d'obstruction distale de l'intestin (DIOS).  Pancréatite.  Cirrhose du foie, parfois hypertension portale.  Malignité dans le tractus gastro-intestinal et pancréatico-biliaire.  Diabète lié à la mucoviscidose.  Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent.  Réduction de la fertilité chez les patientes.  Cor pulmonaire en cas d'insuffisance respiratoire chronique.					
Rare : atrésie intestinale, volvulus.  Quelques semaines à quelques mois après la naissance.  Faible prise de poids malgré une bonne alimentation (malabsorption).  Ictère étendu.  Selles volumineuses et malodorantes fréquentes et stéatorrhée (malabsorption).  Goût salé lors des câlins (dû à l'augmentation de la teneur en NaCl dans la sueur).  Baisse importante des taux de sodium et de chlore dans le sang en raison de la perte de sel par la transpiration.  Toux productive fréquente.  Les premières années de la vie.  Infections récurrentes des voies respiratoires supérieures et inférieures ; colonisation bactérienne chronique du tissu pulmonaire.  Toux productive continue.  Mauvaise croissance malgré une alimentation adéquate et suffisante (malabsorption).  Adolescence et âge adulte.  Infections des voies respiratoires et insuffisance respiratoire.  Sinusite chronique, polypes nasaux.  Petite stature, apparence frêle, puberté tardive.  Constipation et douleurs abdominales.  Intussusception.  Abcès appendiculaire.  Syndrome d'obstruction distale de l'intestin (DIOS).  Pancréatite.  Cirrhose du foie, parfois hypertension portale.  Malignité dans le tractus gastro-intestinal et pancréatico-biliaire.  Diabète lié à la mucoviscidose.  Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent.  Réduction de la fertilité chez les patientes.	·	·			
Quelques semaines à quelques mois après la naissance.  Faible prise de poids malgré une bonne alimentation (malabsorption).  Ictère étendu.  Selles volumineuses et malodorantes fréquentes et stéatorrhée (malabsorption).  Goût salé lors des câlins (dû à l'augmentation de la teneur en NaCl dans la sueur).  Baisse importante des taux de sodium et de chlore dans le sang en raison de la perte de sel par la transpiration.  Toux productive fréquente.  Les premières années de la vie.  Infections récurrentes des voies respiratoires supérieures et inférieures ; colonisation bactérienne chronique du tissu pulmonaire.  Toux productive continue.  Mauvaise croissance malgré une alimentation adéquate et suffisante (malabsorption).  Adolescence et âge adulte.  Infections des voies respiratoires et insuffisance respiratoire.  Sinusite chronique, polypes nasaux.  Petite stature, apparence frêle, puberté tardive.  Constipation et douleurs abdominales.  Intussusception.  Abcès appendiculaire.  Syndrome d'obstruction distale de l'intestin (DIOS).  Pancréatite.  Cirrhose du foie, parfois hypertension portale.  Malignité dans le tractus gastro-intestinal et pancréatico-biliaire.  Diabète lié à la mucoviscidose.  Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent.  Réduction de la fertilité chez les patientes.		Régurgitations fréquentes, ventre gonflé.			
quelques mois après la naissance.  Ictère étendu.  Selles volumineuses et malodorantes fréquentes et stéatorrhée (malabsorption).  Goût salé lors des câlins (dû à l'augmentation de la teneur en NaCl dans la sueur).  Baisse importante des taux de sodium et de chlore dans le sang en raison de la perte de sel par la transpiration.  Toux productive fréquente.  Les premières années de la vie.  Infections récurrentes des voies respiratoires supérieures et inférieures ; colonisation bactérienne chronique du tissu pulmonaire.  Toux productive continue.  Mauvaise croissance malgré une alimentation adéquate et suffisante (malabsorption).  Adolescence et âge adulte.  Infections des voies respiratoires et insuffisance respiratoire.  Sinusite chronique, polypes nasaux.  Petite stature, apparence frêle, puberté tardive.  Constipation et douleurs abdominales.  Intussusception.  Abcès appendiculaire.  Syndrome d'obstruction distale de l'intestin (DIOS).  Pancréatite.  Cirrhose du foie, parfois hypertension portale.  Malignité dans le tractus gastro-intestinal et pancréatico-biliaire.  Diabète lié à la mucoviscidose.  Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent.  Réduction de la fertilité chez les patientes.		Rare : atrésie intestinale, volvulus.			
Ictere etendu.  Selles volumineuses et malodorantes fréquentes et stéatorrhée (malabsorption).  Goût salé lors des câlins (dû à l'augmentation de la teneur en NaCl dans la sueur).  Baisse importante des taux de sodium et de chlore dans le sang en raison de la perte de sel par la transpiration.  Toux productive fréquente.  Les premières années de la vie.  Infections récurrentes des voies respiratoires supérieures et inférieures ; colonisation bactérienne chronique du tissu pulmonaire.  Toux productive continue.  Mauvaise croissance malgré une alimentation adéquate et suffisante (malabsorption).  Adolescence et âge adulte.  Infections des voies respiratoires et insuffisance respiratoire.  Sinusite chronique, polypes nasaux.  Petite stature, apparence frêle, puberté tardive.  Constipation et douleurs abdominales.  Intussusception.  Abcès appendiculaire.  Syndrome d'obstruction distale de l'intestin (DIOS).  Pancréatite.  Cirrhose du foie, parfois hypertension portale.  Malignité dans le tractus gastro-intestinal et pancréatico-biliaire.  Diabète lié à la mucoviscidose.  Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent.  Réduction de la fertilité chez les patientes.	quelques mois après la				
(malabsorption).  Goût salé lors des câlins (dû à l'augmentation de la teneur en NaCl dans la sueur).  Baisse importante des taux de sodium et de chlore dans le sang en raison de la perte de sel par la transpiration.  Toux productive fréquente.  Les premières années de la vie.  Infections récurrentes des voies respiratoires supérieures et inférieures ; colonisation bactérienne chronique du tissu pulmonaire.  Toux productive continue.  Mauvaise croissance malgré une alimentation adéquate et suffisante (malabsorption).  Adolescence et âge adulte.  Infections des voies respiratoires et insuffisance respiratoire.  Sinusite chronique, polypes nasaux.  Petite stature, apparence frêle, puberté tardive.  Constipation et douleurs abdominales.  Intussusception.  Abcès appendiculaire.  Syndrome d'obstruction distale de l'intestin (DIOS).  Pancréatite.  Cirrhose du foie, parfois hypertension portale.  Malignité dans le tractus gastro-intestinal et pancréatico-biliaire.  Diabète lié à la mucoviscidose.  Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent.  Réduction de la fertilité chez les patientes.	naissance.	Ictère étendu.			
NaCl dans la sueur).  Baisse importante des taux de sodium et de chlore dans le sang en raison de la perte de sel par la transpiration.  Toux productive fréquente.  Les premières années de la vie.  Infections récurrentes des voies respiratoires supérieures et inférieures ; colonisation bactérienne chronique du tissu pulmonaire.  Toux productive continue.  Mauvaise croissance malgré une alimentation adéquate et suffisante (malabsorption).  Adolescence et âge adulte.  Infections des voies respiratoires et insuffisance respiratoire.  Sinusite chronique, polypes nasaux.  Petite stature, apparence frêle, puberté tardive.  Constipation et douleurs abdominales.  Intussusception.  Abcès appendiculaire.  Syndrome d'obstruction distale de l'intestin (DIOS).  Pancréatite.  Cirrhose du foie, parfois hypertension portale.  Malignité dans le tractus gastro-intestinal et pancréatico-biliaire.  Diabète lié à la mucoviscidose.  Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent.  Réduction de la fertilité chez les patientes.		·			
en raison de la perte de sel par la transpiration. Toux productive fréquente.  Les premières années de la vie.  Infections récurrentes des voies respiratoires supérieures et inférieures; colonisation bactérienne chronique du tissu pulmonaire.  Toux productive continue.  Mauvaise croissance malgré une alimentation adéquate et suffisante (malabsorption).  Adolescence et âge adulte.  Infections des voies respiratoires et insuffisance respiratoire. Sinusite chronique, polypes nasaux. Petite stature, apparence frêle, puberté tardive. Constipation et douleurs abdominales. Intussusception. Abcès appendiculaire. Syndrome d'obstruction distale de l'intestin (DIOS). Pancréatite.  Cirrhose du foie, parfois hypertension portale. Malignité dans le tractus gastro-intestinal et pancréatico-biliaire. Diabète lié à la mucoviscidose. Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent. Réduction de la fertilité chez les patientes.		· · ·			
Les premières années de la vie.  Infections récurrentes des voies respiratoires supérieures et inférieures ; colonisation bactérienne chronique du tissu pulmonaire.  Toux productive continue.  Mauvaise croissance malgré une alimentation adéquate et suffisante (malabsorption).  Adolescence et âge adulte.  Infections des voies respiratoires et insuffisance respiratoire.  Sinusite chronique, polypes nasaux.  Petite stature, apparence frêle, puberté tardive.  Constipation et douleurs abdominales.  Intussusception.  Abcès appendiculaire.  Syndrome d'obstruction distale de l'intestin (DIOS).  Pancréatite.  Cirrhose du foie, parfois hypertension portale.  Malignité dans le tractus gastro-intestinal et pancréatico-biliaire.  Diabète lié à la mucoviscidose.  Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent.  Réduction de la fertilité chez les patientes.		•			
vie.  inférieures ; colonisation bactérienne chronique du tissu pulmonaire.  Toux productive continue.  Mauvaise croissance malgré une alimentation adéquate et suffisante (malabsorption).  Adolescence et âge adulte.  Infections des voies respiratoires et insuffisance respiratoire.  Sinusite chronique, polypes nasaux.  Petite stature, apparence frêle, puberté tardive.  Constipation et douleurs abdominales.  Intussusception.  Abcès appendiculaire.  Syndrome d'obstruction distale de l'intestin (DIOS).  Pancréatite.  Cirrhose du foie, parfois hypertension portale.  Malignité dans le tractus gastro-intestinal et pancréatico-biliaire.  Diabète lié à la mucoviscidose.  Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent.  Réduction de la fertilité chez les patientes.		Toux productive fréquente.			
Mauvaise croissance malgré une alimentation adéquate et suffisante (malabsorption).  Adolescence et âge adulte.  Infections des voies respiratoires et insuffisance respiratoire.  Sinusite chronique, polypes nasaux.  Petite stature, apparence frêle, puberté tardive.  Constipation et douleurs abdominales.  Intussusception.  Abcès appendiculaire.  Syndrome d'obstruction distale de l'intestin (DIOS).  Pancréatite.  Cirrhose du foie, parfois hypertension portale.  Malignité dans le tractus gastro-intestinal et pancréatico-biliaire.  Diabète lié à la mucoviscidose.  Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent.  Réduction de la fertilité chez les patientes.	•	inférieures ; colonisation bactérienne chronique du tissu			
suffisante (malabsorption).  Adolescence et âge adulte.  Infections des voies respiratoires et insuffisance respiratoire.  Sinusite chronique, polypes nasaux.  Petite stature, apparence frêle, puberté tardive.  Constipation et douleurs abdominales.  Intussusception.  Abcès appendiculaire.  Syndrome d'obstruction distale de l'intestin (DIOS).  Pancréatite.  Cirrhose du foie, parfois hypertension portale.  Malignité dans le tractus gastro-intestinal et pancréatico-biliaire.  Diabète lié à la mucoviscidose.  Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent.  Réduction de la fertilité chez les patientes.		Toux productive continue.			
Sinusite chronique, polypes nasaux.  Petite stature, apparence frêle, puberté tardive.  Constipation et douleurs abdominales.  Intussusception.  Abcès appendiculaire.  Syndrome d'obstruction distale de l'intestin (DIOS).  Pancréatite.  Cirrhose du foie, parfois hypertension portale.  Malignité dans le tractus gastro-intestinal et pancréatico-biliaire.  Diabète lié à la mucoviscidose.  Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent.  Réduction de la fertilité chez les patientes.		·			
Petite stature, apparence frêle, puberté tardive. Constipation et douleurs abdominales. Intussusception. Abcès appendiculaire. Syndrome d'obstruction distale de l'intestin (DIOS). Pancréatite. Cirrhose du foie, parfois hypertension portale. Malignité dans le tractus gastro-intestinal et pancréatico-biliaire. Diabète lié à la mucoviscidose. Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent. Réduction de la fertilité chez les patientes.	Adolescence et âge adulte.	Infections des voies respiratoires et insuffisance respiratoire.			
Constipation et douleurs abdominales. Intussusception. Abcès appendiculaire. Syndrome d'obstruction distale de l'intestin (DIOS). Pancréatite. Cirrhose du foie, parfois hypertension portale. Malignité dans le tractus gastro-intestinal et pancréatico-biliaire. Diabète lié à la mucoviscidose. Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent. Réduction de la fertilité chez les patientes.		Sinusite chronique, polypes nasaux.			
Intussusception. Abcès appendiculaire. Syndrome d'obstruction distale de l'intestin (DIOS).  Pancréatite. Cirrhose du foie, parfois hypertension portale. Malignité dans le tractus gastro-intestinal et pancréatico-biliaire.  Diabète lié à la mucoviscidose. Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent. Réduction de la fertilité chez les patientes.		Petite stature, apparence frêle, puberté tardive.			
Abcès appendiculaire.  Syndrome d'obstruction distale de l'intestin (DIOS).  Pancréatite.  Cirrhose du foie, parfois hypertension portale.  Malignité dans le tractus gastro-intestinal et pancréatico-biliaire.  Diabète lié à la mucoviscidose.  Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent.  Réduction de la fertilité chez les patientes.		Constipation et douleurs abdominales.			
Syndrome d'obstruction distale de l'intestin (DIOS).  Pancréatite.  Cirrhose du foie, parfois hypertension portale.  Malignité dans le tractus gastro-intestinal et pancréatico-biliaire.  Diabète lié à la mucoviscidose.  Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent.  Réduction de la fertilité chez les patientes.		Intussusception.			
Pancréatite.  Cirrhose du foie, parfois hypertension portale.  Malignité dans le tractus gastro-intestinal et pancréatico-biliaire.  Diabète lié à la mucoviscidose.  Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent.  Réduction de la fertilité chez les patientes.		Abcès appendiculaire.			
Cirrhose du foie, parfois hypertension portale.  Malignité dans le tractus gastro-intestinal et pancréatico-biliaire.  Diabète lié à la mucoviscidose.  Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent.  Réduction de la fertilité chez les patientes.		Syndrome d'obstruction distale de l'intestin (DIOS).			
Malignité dans le tractus gastro-intestinal et pancréatico-biliaire.  Diabète lié à la mucoviscidose.  Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent.  Réduction de la fertilité chez les patientes.		Pancréatite.			
Diabète lié à la mucoviscidose. Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent. Réduction de la fertilité chez les patientes.		Cirrhose du foie, parfois hypertension portale.			
Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent. Réduction de la fertilité chez les patientes.		Malignité dans le tractus gastro-intestinal et pancréatico-biliaire.			
Réduction de la fertilité chez les patientes.		Diabète lié à la mucoviscidose.			
		Infertilité chez l'homme due à une atrésie du canal déférent.			
Cor pulmonaire en cas d'insuffisance respiratoire chronique.		Réduction de la fertilité chez les patientes.			
		Cor pulmonaire en cas d'insuffisance respiratoire chronique.			

# 2.1.3 Complications

En raison de l'augmentation du taux de survie des patients atteints de mucoviscidose, la prévalence de certaines complications a fortement augmenté, notamment :

- 1) Diabète lié à la mucoviscidose, en raison de la destruction complète du pancréas ;
- 2) Maladie hépatique liée à la mucoviscidose (Ooi & Durie, 2016) conduisant parfois à une cirrhose du foie, une hypertension portale avec splénomégalie et un risque d'hémorragie œsophagienne par des varices;
- 3) Insuffisance rénale due à l'utilisation chronique de médicaments néphrotoxiques.

## 2.2 Génétique (Sharma & Cutting, 2020)

#### 2.2.1 Défaut de base

La mucoviscidose est causée par des mutations du gène CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) sur le chromosome 7. Le gène CFTR code pour une protéine, le régulateur de conductance transmembranaire de la mucoviscidose (CFTR). Lorsque cette protéine, un canal de chlorure, ne fonctionne pas correctement, le transport du chlorure et donc de l'eau à travers la membrane apicale épithéliale des cellules des glandes exocrines³ est altéré. Dans la mucoviscidose, comme dans d'autres maladies héréditaires monogéniques, la gravité de la maladie peut varier considérablement. En effet, d'une part, la nature de la mutation varie et, par conséquent, la gravité de l'impact de la mutation également. Quelques 2 000 mutations différentes du gène de la mucoviscidose ont été découvertes. La relation entre le phénotype et le génotype fait l'objet de recherches. Certaines mutations provoquent le tableau complet de la mucoviscidose avec une insuffisance pancréatique, des pneumonies fréquentes entraînant une fibrose pulmonaire, une fibrose hépatique et une espérance de vie réduite. D'autres mutations conduisent à un type intermédiaire de mucoviscidose dont le pronostic est moins mauvais. Il est donc important, pour déterminer la stratégie à suivre, de connaître les mutations causales et le pronostic.

D'autre part, d'autres facteurs génétiques et l'environnement peuvent également influencer l'expression de la maladie. Des patients présentant les mêmes mutations de la mucoviscidose peuvent alors avoir une évolution clinique différente.

\_



<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Les glandes de l'épithélium intestinal, de l'épithélium des voies respiratoires inférieures et supérieures, et d'autres organes, sont considérées comme des glandes exocrines par la littérature sur la mucoviscidose.

#### 2.2.2 Différenciation selon les mutations

La mucoviscidose est la maladie de transmission autosomique récessive la plus fréquente dans la population caucasienne. Près d'une personne sur 25 porte le gène muté en étant parfaitement asymptomatique. Il s'agit d'une mutation apparue très tôt chez homo sapiens et dont la répartition géographique mondiale actuelle est encore le reflet de la migration d'homo sapiens de l'Afrique vers le nord. C'est Tsui en 1990 (Collins, Riordan & Tsui, 1990) qui a montré qu'il s'agissait d'une mutation du canal chlore, responsable des mouvements de cet ion au travers des membranes cellulaires. Le gène code pour une protéine (CFTR) de 1 480 acides aminés. La fonction du CFTR est donc de réguler le passage de l'ion chlore au travers des membranes et d'en contrôler ainsi la concentration en intra- et en extracellulaire. Des altérations de cette concentration vont avoir notamment un retentissement sur la composition et la consistance du mucus produit dans la lumière de plusieurs glandes et organes de l'être humain, ce qui a des conséquences majeures au niveau du tube digestif, du poumon ou de la sphère ORL.

Le nombre de mutations connues du gène CFTR est supérieur à 2 000. La plus fréquente, touchant 75 pour cent des patients porteurs des deux allèles identiques, est la mutation delta F 508, caractérisée par le manque d'une phénylalanine en position 508. L'ajout de 35 mutations supplémentaires fréquentes au dépistage par les laboratoires de génétique permet de couvrir plus de 85 pour cent des patients; 15 pour cent des patients sont donc porteurs d'un nombre particulièrement important de mutations différentes dont certaines très rares pouvant n'être observées que dans une seule famille. Selon les mutations portées par un patient, la fonction du CFTR peut être plus ou moins compromise.

Parmi les mutations, on observe des délétions d'un acide aminé ou de plusieurs acides aminés dans la protéine produite ou un remplacement d'un acide aminé par un autre ; parfois, en raison d'un codon dit « bloquant » la lecture du gène est interrompue et la protéine n'est pas ou imparfaitement produite. En fonction du résultat sur le CFTR, on considère plusieurs classes différentes de mutations.

Classe 1 : mutation agissant sur la production de la protéine.

Classe 2 : mutation agissant sur le processus de fabrication de la protéine.

Classe 3: mutation permettant à la protéine de migrer dans la membrane, mais ne lui permettant pas de jouer son rôle de canal.

Classe 4 : mutation empêchant le chlore de traverser aisément la protéine CFTR.

Classe 5: mutation conduisant à la production d'un CFTR fonctionnel mais en quantité insuffisante.

Classe 6 : mutation conduisant à un défaut de régulation entre le canal chlore et d'autres protéines de membrane voisines.



classe 6 : défaut de régulation

CI
ORCC

Classe 5 : faible quantité, défaut d'épissage classe 4 : défaut de conductance

classe 3 : défaut de maturation

classe 2 : défaut de maturation

classe 1 : défaut de synthèse

Figure 1 : Le phénotype moléculaire de la mucoviscidose

Source: Nicole Zsürger (http://www.123bio.net/revues/vchappe/fig13.html)

De nombreux travaux ont visé à définir les liens entre le type de mutation et l'expression clinique. Si les données cliniques collectées ont permis de définir certaines caractéristiques cliniques inhérentes à la présence d'une mutation ou d'une association de mutations différentes, l'analyse du phénotype en fonction du génotype s'est avérée particulièrement complexe et parfois inattendue. Ainsi l'homozygotie delta F 508 donne usuellement lieu à un tableau majeur de la maladie, avec insuffisance pancréatique ; cependant 2,5 % des patients sont « pancréatiques-suffisants ». Certaines mutations s'accompagnent le plus souvent d'une fonction pancréatique suffisante et sont d'ailleurs diagnostiquées plus tard car les patients n'ont pas de cassure précoce de la courbe de croissance et sont fréquemment confondus avec des asthmatiques présentant essentiellement en bas âge des épisodes répétitifs de toux et de bronchospasme. Le test à la sueur mesurant le taux de chlore habituellement très élevé dans la maladie peut être normal alors que le patient présente deux mutations de l'affection et est par ailleurs symptomatique pour d'autres signes cliniques.

Une des mutations associant la delta F 508 et la mutation R117H intron 5T donne lieu à une absence de symptômes de mucoviscidose, mais chez l'homme à une absence congénitale bilatérale des canaux déférents (CBAVD) expliquant une azoospermie dans l'éjaculat et une stérilité. Tous les patients mucoviscidosiques mâles sont stériles lors de rapports sexuels ; ils peuvent néanmoins avoir des enfants par prélèvement de spermatozoïdes au niveau testiculaire par fertilisation in vitro.



Le spectre de gravité de la maladie va, lorsque la fonction du canal chlore est peu touchée, du CBAVD aux formes les plus graves à mesure que davantage d'organes sont atteints et que le canal chlore est de plus en plus inefficient (Fig. 2).

CF with pancreatic insufficiency 100 Class I-III (F508del, G551D, W1282X) Sweat chloride mmol·L-1 Sweat chloride in CF 80 CF with pancreatic sufficiency Class IV-V (3849+10kbC-T, A455E) >60 mmol·L<sup>-1</sup> 60 diagnostic CBAVD with two CF mutations cut-off for CF (R117H, 5T) 40 ? CFTR-related disorder (pancreatitis, bronchiectasis, CBAVD) Carriers 20 Normal Children and adults Carriers Normal Newborns 0 20 40 60 80 100 CFTR protein function %

Figure 2 : Spectre de gravité CF en fonction de l'efficacité du canal chlore

Source: Derichs, 2013

Par contre, en ce qui concerne l'atteinte pulmonaire qui définit particulièrement le pronostic de la maladie, les liens avec les mutations sont infiniment plus complexes à décrire, parfois variable pour une même mutation sans que l'on comprenne aujourd'hui pourquoi. Il n'y a pas que l'anomalie génétique qui détermine la gravité mais aussi d'autres protéines connexes, des aspects environnementaux, l'inflammation notamment.



Tableau 2 : Particularités phénotypiques et mutations

mutation	% fct Pancréatique Normale (n)	Concentration en CI mM (n)	Age au diagnostic en années (n)
Delta F 508	2,5 (396)	106+/-22 (328)	1,7+/-3,0 (392)
P67Lª	77 (12)	57+/-9 (12)	22,5+/-11,3 (12)
R117H b	87 (23)***	82+/- 19 (20)***	10,2+/-10,5 (23)**
R334W b	40 (15)***	108+/-16 (15)	7,6+/-6,6 (15)**
A455E b	79 (33)***	Non rapporté	15,0+/-10,6 (33)***
A455E b	78 (9)*	80+/-19 (9)**	5,7+/-1,6 (9)**
3849+10kbC→T b	67 (15)	62+/-17 (14)	12,5+/-8,8 (15)
3849+10kbC→T b	39 (13)	39 (13)	Non rapporté
romnaraison ave	ec Delta F 508 hon	ozygotes non faite	

Source: Georges Casimir

L'état nutritionnel dépend donc non seulement de la suffisance pancréatique, mais aussi de la gravité de l'atteinte pulmonaire ou hépatique, de la gravité de l'inflammation et de l'inappétence. C'est en cela qu'il s'agit d'une maladie systémique complexe dont la physiologie doit encore être davantage étudiée pour en comprendre toutes les subtilités.

Les nouveaux traitements qui modifient le fonctionnement du canal chlore, la perméabilité ou le nombre (ivacaftor, lumacaftor en particulier), permettent d'espérer d'augmenter encore l'espérance de vie que les traitements palliatifs et les équipes multidisciplinaires de soins ont déjà spectaculairement améliorée.

L'ensemble de ces éléments montre clairement que la prise en charge de patients porteurs de mucoviscidose doit être multidisciplinaire et personnalisée en tenant compte du tableau clinique présenté par le patient.

#### 2.3 Diagnostic

L'étalon-or pour le diagnostic de la maladie est la détection d'une excrétion accrue de sel dans la sueur. Le test de la sueur, qui détermine la teneur en chlorure de la sueur, est généralement concluant. En cas de doute, une analyse d'ADN peut aider.

En Flandre, le dépistage néonatal systématique de la CF a été mis en place depuis janvier 2019. En Communauté française, le dépistage systématique a commencé un an plus tard. Les avantages du dépistage et du diagnostic précoce comprennent un meilleur état nutritionnel et une évolution plus favorable de la fonction pulmonaire.



## 2.4 Prise en charge

Le traitement et le suivi de la mucoviscidose ont fait l'objet de directives internationales (Castellani et al. 2018).

- Les infections des voies respiratoires doivent être traitées intensivement par antibiotiques. De nombreux patients présentant des anomalies graves ou à évolution rapide reçoivent également un traitement d'entretien ultérieur par antibiotiques oraux et/ou inhalés.
- Pour favoriser l'expectoration, on prescrit une physiothérapie respiratoire et on enseigne une technique de toux optimale. Avant la physiothérapie, on fait souvent inhaler au patient un expectorant par un nébuliseur.
- Les directives internationales sur l'approche nutritionnelle de la mucoviscidose (Turck et al, 2016) peuvent être résumées comme suit :
  - Évaluation précise de l'état nutritionnel.
  - Compensation de la carence en enzymes digestives par l'administration de préparations d'enzymes pancréatiques, enfermées dans des microsphères résistantes à l'acide gastrique, avec tous les aliments.
  - Suppléments de NaCl chez les nourrissons et les jeunes enfants.
  - Un apport énergétique accru sous forme de triglycérides à chaîne moyenne et de maltose dextrine.
  - Vitamines liposolubles.
  - Cholérétiques (acide urso-désoxycholique).

#### Si nécessaire :

- (Nuit) alimentation par sonde et, si le patient reste catabolique, alimentation par sonde de gastrostomie percutanée.
- Traitement de la cirrhose.
- Insuline.
- Transplantation pulmonaire en cas d'insuffisance respiratoire terminale.
- Depuis quelques années, on enregistre également des modulateurs de CFTR qui peuvent favoriser la fonction et le nombre de protéines CFTR, en fonction du type de mutation. Cela permet de s'attaquer à la cause de la mucoviscidose.

#### 2.5 Pronostic

Jusque dans les années 1960, la majorité des enfants atteints de mucoviscidose mouraient en bas âge. Une meilleure compréhension des différents aspects de la maladie et un choix plus large d'antibiotiques ont permis d'améliorer le pronostic. Aujourd'hui, la survie médiane rapportée par les centres de mucoviscidose est de 30 à 40 ans. Plus de la moitié des patients en Belgique sont maintenant adultes. On s'attend à ce que les patients dont le diagnostic est actuellement posé en phase néonatale aient un pronostic encore meilleur.



#### 3 Besoins spécifiques des patients atteints de mucoviscidose

#### 3.1 Enfants

3.1.1 Recommandations nutritionnelles chez les nourrissons, les enfants et les adolescents atteints de mucoviscidose

#### 3.1.1.1 Introduction

La mucoviscidose est une maladie héréditaire autosomique récessive dont l'expression clinique se manifeste dès la naissance. Les recommandations nutritionnelles pendant la petite enfance, l'enfance et l'adolescence varient selon l'âge, le poids, la taille, l'activité et le stade de la maladie. En période de croissance et de développement rapides, pendant les trois premières années de la vie et l'adolescence, un apport élevé en nutriments est obligatoire pour que les patients puissent atteindre leur potentiel génétique. En résumé, un apport adéquat et suffisant en macronutriments, micronutriments et enzymes pancréatiques est nécessaire pour atteindre cet objectif. L'état nutritionnel des patients de moins de 18 ans est exprimé par l'indice de masse corporelle (IMC) et il est conseillé de viser un IMC situé au 50e percentile. L'état nutritionnel est corrélé à la fonction pulmonaire et donc à la survie (Turck et al, 2016). Chez les patients atteints de mucoviscidose, plusieurs facteurs peuvent compromettre l'état nutritionnel. Les besoins énergétiques sont accrus, principalement en raison de l'aggravation de la fonction pulmonaire qui entraîne une augmentation du métabolisme de base, d'une diminution de l'absorption des nutriments due à une insuffisance pancréatique et d'une diminution de l'apport inhérente à la maladie. Les manifestations gastrointestinales telles que le syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID), la constipation et les nausées peuvent altérer l'appétit. La présence d'une infection aiguë a également une influence sur l'appétit (Declercq, Van Biervliet & Robberecht, 2015 ; Pencharz & Durie, 2000). L'objectif principal de la thérapie nutritionnelle est donc de viser un apport nutritionnel équilibré lié aux besoins de l'individu accompagné d'un apport suffisant en enzymes pancréatiques. Cet objectif plutôt simple est un défi sur le plan de l'observance thérapeutique (Turck et al, 2016). L'observance concerne souvent les individus et leurs familles. La pression quotidienne pour un apport suffisant en nutriments peut contribuer au développement de troubles alimentaires et à des situations familiales et sociales difficiles (Turck et al, 2016). Toutes les lignes directrices sur la prise en charge nutritionnelle de la mucoviscidose sont principalement basées sur un consensus d'experts. Il en résulte des recommandations nutritionnelles qui doivent être soigneusement évaluées dans le cadre clinique(Declercq et al, 2019). La surcharge pondérale et l'obésité constituent un problème de santé majeur au niveau mondial. Cette comorbidité est également prévalente chez les personnes atteintes de mucoviscidose. Aucune donnée n'est disponible dans le registre européen des patients. Cependant, la plupart des patients souffrant de surpoids ou d'obésité ont des symptômes légers, ont une fonction pancréatique suffisante et ont une meilleure fonction pulmonaire.



#### 3.1.1.2 Recommandations nutritionnelles

Les recommandations générales suivantes sur la prise en charge nutritionnelle des nourrissons, enfants et adolescents atteints de mucoviscidose sont formulées dans les lignes directrices européennes (Turck et al, 2016) :

- 1. Pour prévenir ou retarder l'apparition de déficits nutritionnels, nous recommandons l'éducation du patient/des parents en matière de nutrition; un apport énergétique adapté à l'âge et au poids normal, avec une grande variabilité interindividuelle allant de 1,1 à 2 fois l'apport de référence pour les populations en bonne santé. Conseils sur l'apport alimentaire en électrolytes, avec supplémentation si nécessaire; supplémentation en vitamines liposolubles; et prescription d'une thérapie de remplacement des enzymes pancréatiques (PERT) pour les personnes souffrant d'insuffisance pancréatique.
- 2. Nous suggérons de conseiller les patients sur l'équilibre des macronutriments dans le régime alimentaire, en veillant à ce que l'apport en protéines et en graisses soit suffisant pour prévenir ou retarder la perte de masse et de fonction musculaires.

# Prévenir la dénutrition : nourrir les personnes atteintes de CF

# Apport énergétique :

Comme mentionné précédemment, les besoins énergétiques varient considérablement d'un individu à l'autre en fonction de la fonction pulmonaire, de l'insuffisance pancréatique, du niveau d'inflammation chronique et de la présence d'une exacerbation respiratoire aiguë. Le besoin énergétique peut donc être de 110 à 200 % de celui de la population saine. L'augmentation de la fréquence du surpoids et de l'obésité incite à un apport plus équilibré et à une surveillance de la prise alimentaire dans la population de mucoviscidose(Turck et al, 2016).

#### - Macronutriments:

La perte de masse corporelle maigre dans plusieurs cohortes de mucoviscidose nécessite un apport plus équilibré en macronutriments, avec une attention particulière pour les protéines. Les directives européennes pour les enfants suggèrent l'équilibre suivant pour les macronutriments : 35 à 40 % de calories provenant des graisses, 20 % des protéines et 40 à 45 % des glucides. Un apport énergétique adéquat est essentiel pour épargner la dégradation des protéines et compenser le taux élevé de renouvellement de l'acide linoléique (Turck et al, 2016).

Sur la base des données actuelles, aucune recommandation spécifique ne peut être faite concernant l'apport en acides gras essentiels (AGE) (Turck et al, 2016). On peut donc supposer que la recommandation pour l'apport en AGE devrait au moins correspondre aux recommandations des lignes directrices nutritionnelles belges (CSS, 2016).

#### - Micronutriments

Les nourrissons, les enfants et les adolescents atteints de mucoviscidose pourraient avoir des besoins plus élevés en sodium, calcium, zinc, fer et sélénium et en vitamines liposolubles. Ces besoins accrus sont la conséquence de pertes de sodium plus importantes via la sueur, la malabsorption intestinale et l'inflammation chronique (Turck et al, 2016). Un aperçu des recommandations est présenté dans le tableau 3. Les vitamines liposolubles sont complétées pour répondre à la forte demande. La supplémentation se fait sur la base des valeurs sériques.



Tableau 3 : Aperçu de l'apport en minéraux et micronutriments chez les nourrissons, les enfants et les adolescents atteints de CF

Pour les minéraux, il s'agit du	
Sodium	
0-1 an	luoguià 4 mmol/kg/iour
	Jusqu'à 4 mmol/kg/jour
> 1 an	Aucune recommandation spécifique (ajouter du sel en suffisance aux repas)
Calcium	(ajouter du sei en sumsance aux repas)
0-6 mois	400 mg/iour
7-12 mois	400 mg/jour
1	600 mg/jour
1-3 ans 4-10 ans	450 mg/jour
	800 mg/jour
11-18 ans	1150 mg/jour
Fer	A see of the office on
0-6 mois	1 mg/kg/jour
7-12 mois	8 mg/kg/jour
1-6 ans	8 mg/kg/jour
7-10 ans	9 mg/kg/jour
11-18 ans	11-15 mg/kg/jour
Oligo-éléments	
Zinc	
0-6 mois	2 mg/jour
7-12 mois	3 mg/jour
1-3 ans	4 mg/jour
4-9 ans	6 mg/jour
9-18 ans	9-11 mg/jour
Sélénium	Aucune supplémentation systématique en
	sélénium n'est recommandée.
Vitamines liposolubles	La supplémentation dépendent des
	concentrations sériques
Vitamine A	
Rétinol (préformée)	Faible dose au démarrage
Bêta-carotène (provitamine A)	1 mg/kg/jour (max. 50 mg/jour) pendant 12
	semaines
	Ensuite une dose d'entretien (max. 10
100	mg/jour)
Vitamine D	
Dose initiale de vitamine D <sub>3</sub>	400 111 4000 111/
0-12 mois	400 UI-1000 UI/jour
1-10 ans	800 UI-2000 UI/jour
Enfants plus âgés	800 UI-4000 UI/jour
Vitamine E	
0-12 mois	50 Ul/jour
Enfants plus âgés	100-400 UI/jour
Vitamine K	Vitamine K₁
0-12 mois	0.3-1.0 mg/jour
Enfants plus âgés	1-10 mg/jour
Emanto piuo ageo	1 10 mg/jour

Vitamines hydrosolubles	
Acide folique	
0-12 mois	50 μg/jour
1-3 ans	100 μg/jour
4-6 ans	130 μg/jour
7-10 ans	150 μg/jour
11-14 ans	180 μg/jour
15-18 ans	200 μg/jour
Vitamine B <sub>12</sub>	
0- 6 ans	1,5 μg/jour
7-10 ans	2,5 μg/jour
11-14 ans	3,5 μg/jour
15-18 ans	4 μg/jour
Après une résection iléale étendue, en cas	100 μg/mois IM
de déficience	
Vitamine C	
0-12 mois	50 mg/jour
1-3 ans	60 mg/jour
4-6 ans	75 mg/jour
7-10 ans	90 mg/jour
11-14 ans	100 mg/jour
15-18 ans	110 mg/jour



#### 3.2 Adultes

#### 3.2.1 Recommandations nutritionnelles chez les adultes atteints de mucoviscidose

# 3.2.1.1 <u>Introduction</u>

Comme stipulé dans la section 3.1, la mucoviscidose est une maladie héréditaire autosomique récessive dont l'expression clinique se manifeste dès la naissance. Les recommandations nutritionnelles de base de la petite enfance à l'enfance peuvent être transférées à l'âge adulte : un apport adéquat en macronutriments, micronutriments et enzymes pancréatiques pour atteindre un bon état nutritionnel. L'état nutritionnel est exprimé par l'IMC. Il est recommandé aux adultes de maintenir un IMC supérieur à 22 kg/m² pour les femmes et à 23 kg/m² pour les hommes. L'état nutritionnel est corrélé à la fonction pulmonaire et donc à la survie (Turck et al, 2016). Chez les patients atteints de mucoviscidose, plusieurs facteurs peuvent compromettre l'état nutritionnel. Les besoins énergétiques sont accrus, principalement en raison de l'aggravation de la fonction pulmonaire qui entraîne une augmentation du métabolisme de base, d'une diminution de l'absorption des nutriments due à une insuffisance pancréatique et d'une diminution de l'apport due à des facteurs inhérents à la maladie. Les manifestations gastro-intestinales telles que le syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID), la constipation et les nausées peuvent altérer l'appétit. La présence d'une infection aiguë a également une influence sur l'appétit (Declercq, Van Biervliet & Robberecht, 2015; Pencharz & Durie, 2000). L'objectif principal de la thérapie nutritionnelle est donc de viser un apport nutritionnel équilibré lié aux besoins de l'individu accompagné d'un apport suffisant en enzymes pancréatiques. Cet objectif plutôt simple est un défi sur le plan de l'observance thérapeutique (Turck et al, 2016). L'observance concerne souvent les individus et leurs familles. La pression quotidienne pour un apport suffisant en nutriments peut contribuer au développement de troubles alimentaires et à des situations familiales et sociales difficiles (Turck et al, 2016). Toutes les lignes directrices sur la prise en charge nutritionnelle de la mucoviscidose sont principalement basées sur un consensus d'experts. Il en résulte des recommandations nutritionnelles qui doivent être soigneusement évaluées dans le cadre clinique (Declercq et al, 2019). La surcharge pondérale et l'obésité constituent un problème de santé majeur au niveau mondial. Cette comorbidité est également prévalente dans la population de mucoviscidose. Dans une population adulte de Toronto, la proportion de patients CF en surpoids ou obèses est passée de 7 % dans les années 1980 à 18 % dans les années 2000 (Stephenson et al. 2013). Aucune donnée n'est disponible dans le registre européen des patients. Cependant, une augmentation du score z du poids et de la taille est observée dans la tranche d'âge 20 - 24 ans. Il est important de noter que dans les groupes les plus âgés, il pourrait y avoir une surreprésentation des types de mucoviscidose les plus légers. Il existe une variabilité considérable entre les pays. L'IMC rapporté dans certains pays dépasse 35 - 40 kg/m² (Zolin et al, 2017). Actuellement, aucune donnée n'est disponible sur les méfaits du surpoids dans la population de mucoviscidose. Cependant, un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> n'est pas recommandé (Harindhanavudhi et al, 2019).



## 3.2.1.2 <u>Recommandations nutritionnelles</u>

Les recommandations générales suivantes sur la prise en charge nutritionnelle des adultes atteints de mucoviscidose sont formulées dans les lignes directrices européennes (Turck et al, 2016):

- 1. Pour prévenir ou retarder l'apparition de déficits nutritionnels, nous recommandons l'éducation du patient/des parents en matière de nutrition; un apport énergétique adapté à l'âge et au poids normal, avec une grande variabilité interindividuelle allant de 1,1 à 2 fois l'apport de référence pour les populations en bonne santé. Conseils sur l'apport alimentaire en électrolytes, avec supplémentation si nécessaire ; supplémentation en vitamines liposolubles ; et prescription d'une thérapie de remplacement des enzymes pancréatiques (PERT) pour les personnes souffrant d'insuffisance pancréatique.
- 2. Nous suggérons de conseiller les patients sur l'équilibre des macronutriments dans le régime alimentaire, en veillant à ce que l'apport en protéines et en graisses soit suffisant pour prévenir ou retarder la perte de masse et de fonction musculaires.

Prévenir la dénutrition : nourrir les personnes atteintes de mucoviscidose

# - Apport énergétique :

Comme mentionné précédemment, les besoins énergétiques varient considérablement d'un individu à l'autre en fonction de la fonction pulmonaire, de l'insuffisance pancréatique, du niveau d'inflammation chronique et de la présence d'une exacerbation respiratoire aiguë. Le besoin énergétique peut donc être de 110 à 200 % de celui de la population saine. L'augmentation de la fréquence du surpoids et de l'obésité incite à un apport plus équilibré et à une surveillance de la prise alimentaire dans la population de mucoviscidose (Turck et al, 2016).

#### - Macronutriments:

La perte de masse corporelle maigre dans plusieurs cohortes de mucoviscidose nécessite un apport plus équilibré en macronutriments, avec une attention particulière pour les protéines. Cependant, dans les lignes directrices européennes, aucune recommandation spécifique pour les adultes n'est formulée. L'équilibre pour les macronutriments chez les enfants (35 à 40 % de calories provenant des graisses, 20 % des protéines et 40 à 45 % des glucides) s'applique également aux adultes, en absence de lignes directrices pour les adultes. Un apport énergétique adéquat est essentiel pour épargner la dégradation des protéines et compenser le taux élevé de renouvellement de l'acide linoléique (Turck et al, 2016).

Sur la base des données actuelles, aucune recommandation spécifique ne peut être faite concernant l'apport en acides gras essentiels (AGE) (Turck et al, 2016). On peut donc supposer que la recommandation pour l'apport en AGE devrait au moins correspondre aux recommandations des lignes directrices nutritionnelles belges (CSS, 2016).

#### - Micronutriments

Les adultes atteints de mucoviscidose pourraient avoir des besoins plus élevés en sodium, calcium, zinc, fer et sélénium et en vitamines liposolubles. Ces besoins accrus sont la conséquence de pertes de sodium plus importantes via la sueur, la malabsorption intestinale et l'inflammation chronique (Turck et al, 2016). Un aperçu des recommandations est présenté dans le tableau 4. Les vitamines liposolubles sont complétées pour répondre à la forte demande. La supplémentation se fait sur la base des valeurs sériques.



Tableau 4 : Aperçu des recommandations concernant les minéraux, les oligo-éléments et les vitamines chez les adultes atteints de CF

Recomma	andations pour les adultes
Minéraux	
Sodium	Pas de recommandation de dosage spécifique : prise d'aliments salés ou de capsules ou flacons de chlorure de sodium (dans les situations de stress avec transpiration excessive).
Calcium 18-25 ans > 25 ans Fer	1000 mg/jour 950 mg/jour En cas de carence en fer, il est recommandé de traiter l'inflammation sous- jacente et de ne prendre un supplément de
	fer que si la carence persiste.
Oligo-éléments	
Zinc Sélénium	25 mg/jour pendant une période de six mois Aucune supplémentation systématique en sélénium n'est recommandée.
Vitamines liposolubles	Les suppléments dépendent des concentrations sériques
Vitamine A	
Rétinol (préformée)  Bêta-carotène	Commencez par une faible dose (max. 10000 Ul/jour chez les femmes enceintes) 1 mg/kg/jour (max. 50 mg/jour) pendant 12 semaines; suivez avec une dose
	d'entretien (max. 10 mg/jour)
Vitamine D  Dose initiale de vitamine D <sub>3</sub>	800 UI-4000 UI/jour 600 UI/jour supplémentaires chez les femmes enceintes dose d'entretien : adapter selon les concentrations sériques annuelles, de préférence mesurées à la fin des mois sombres.
Vitamine E	100-400 UI/jour
Vitamine K	Vitamine K₁ 1-10 mg/jour
Vitamines hydrosolubles	
Acide folique	400 μg/jour (femmes prévoyant une grossesse et pendant le premier trimestre de la grossesse)
Vitamine B <sub>12</sub>	4 μg/jour (peut nécessiter une supplémentation IM de 100 μg/mois après une résection iléale étendue)
Vitamine C	Supplémenter uniquement en cas d'apport nutritionnel insuffisant



#### 3.3 La nutrition après une transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire est une option thérapeutique importante pour les maladies à un stade avancé. Malgré les comorbidités telles que les infections, le diabète et les complications gastro-intestinales et la grande variabilité de la survie, on constate une augmentation du nombre de transplantations chez les patients atteints de mucoviscidose. La survie médiane après une transplantation pulmonaire pour les patients atteints de mucoviscidose est de 9,5 ans (Turcios, 2020).

Il reste difficile de trouver le moment optimal pour orienter les patients vers une évaluation en vue d'une transplantation pulmonaire. La Fondation pour la mucoviscidose a rédigé des recommandations pour l'orientation (Ramos et al, 2019). L'état nutritionnel en termes d'IMC et de composition corporelle prédit la survie et affecte le résultat chez les patients atteints de mucoviscidose avant et après la transplantation pulmonaire (Hollander et al, 2016). En outre, un IMC < 18 peut constituer une contre-indication à la transplantation pulmonaire (Morrell & Pilewski, 2016).

Il est difficile d'atteindre un état nutritionnel optimal chez les patients souffrant d'une maladie pulmonaire en phase terminale. Après une transplantation, on observe une diminution de la dépense énergétique au repos ; une adaptation de la thérapie nutritionnelle est donc justifiée. Après une transplantation pulmonaire, les patients présentent un risque accru de développer un diabète en raison de l'utilisation de stéroïdes systémiques (Faro et Weymann, 2016).

La thérapie nutritionnelle pour les patients atteints de mucoviscidose et de maladie pulmonaire au stade terminal consiste à améliorer l'état nutritionnel par un régime riche en calories et, si nécessaire, à compléter le régime par des suppléments nutritionnels oraux et/ou une alimentation entérale. Une supplémentation en vitamines liposolubles reste nécessaire pour maintenir des valeurs sériques normales. Selon l'étude de Hollander et al. (2014), les candidats adultes à une transplantation pulmonaire atteints de mucoviscidose ayant un IMC  $\leq 18,5$  kg/m2 et un IMM  $\leq 16,7$  kg/m2 chez les hommes ou  $\leq 14,6$  kg/m2 chez les femmes ont un taux de survie inférieur à ceux qui se situent au-dessus des seuils mentionnés. Dans ce groupe de patients, l'amélioration de l'état nutritionnel est difficile à obtenir malgré une thérapie nutritionnelle agressive. Une augmentation du poids corporel a été constatée après la transplantation pulmonaire.

Comme nous l'avons déjà mentionné, la dépense énergétique au repos est plus faible, bien qu'il puisse y avoir une augmentation de l'apport nutritionnel pour tenir compte de la réalimentation. Une fois que le patient est stabilisé et peut sortir de l'hôpital, il est nécessaire de trouver un équilibre entre les besoins et les apports pour éviter une nouvelle prise de poids (McDonald et al, 2021).

Lorsque des comorbidités sont présentes, comme le diabète, une prise en charge nutritionnelle spécifique est nécessaire.



## 4 Couverture des besoins spécifiques des patients atteints de mucoviscidose

Des études montrent qu'un régime riche en énergie ne suffit pas à assurer un statut adéquat en vitamines liposolubles chez les personnes atteintes de mucoviscidose. Certains minéraux tels que le fer, le sodium, le zinc et le calcium méritent également une attention particulière. Certains de ces minéraux doivent également être complétés. Il est recommandé de commencer un complément si les valeurs sériques sont insuffisantes (Turck et al, 2016).

La supplémentation en vitamines liposolubles conduit généralement à la normalisation des valeurs sériques. Cependant, les preuves de l'effet des suppléments de vitamines liposolubles sur des « paramètres mesurables objectifs » chez les patients atteints de mucoviscidose sont encore insuffisantes. Toutefois, compte tenu de l'effet des suppléments sur les valeurs sériques, la recommandation consensuelle est de supplémenter les patients en vitamines liposolubles jusqu'à l'obtention de valeurs sériques normales (Ferguson & Chang, 2014 ; Turck et al, 2016 ; de Vries et al, 2018 ; Jagannath et al, 2020 ; Okebukola et al, 2020).

Les recommandations formulées dans le tableau ci-dessous sont une compilation des directives européennes sur la nutrition dans la mucoviscidose et des directives du Conseil Supérieur de la Santé. Lorsqu'aucune directive spécifique pour les personnes atteintes de mucoviscidose n'était disponible, les recommandations diététiques de 2016 du Conseil Supérieur de la Santé ont été suivies.

Ce tableau illustre de manière convaincante l'utilité et l'importance des FSMP, qui font l'objet du présent avis, dans le cadre de l'accompagnement thérapeutique des patients atteints de mucoviscidose, enfants et adultes.



Tableau 5 : Comparaison des besoins nutritionnels spécifiques avec la composition de différents FSMP's

	Composition FSMP			Besoins spécifiques		
	DEKA 1 gélule noire	DEKA 1 comprimé à croquer	DEKA + liquide	DEKA + liquide	Enfants	Adultes
		(goût orange)	1 ml	2 ml		
Vitamine A rétinol palmitate IU (µg RE)	1500 (450)	1500 (450)	750 (225)	1500 (450)	Commencer par une faible dose	Commencer par une faible dose
Pro vitamine A béta carotène IU (mg RE)	16667 (10)	16667 (10)	5001 (3)	10002 (6)	1 mg/kg/jour (max 50 mg/jour) pendant 12 semaines suivi d'une dose d'entretien (max 10 mg/jour)	1 mg/kg/jour (max 50 mg/jour) pendant 12 semaines suivi d'une dose d'entretien (max 10 mg/jour)
Vitamine D3 IU (μg)	3000 (75)	2000 (50)	750 (18,8)	1500 (37,5)	400 - 4000	800 - 4000 600 UI supplémentaires/jour chez les patientes enceintes atteintes de mucoviscidose
Vitamine E IU (mg)	150 (101)	100 (67,2)	50 (33,6)	100 (67,2)	50 - 400	100 - 400
Vitamine K1 µg	1000	1000	500	1000	0,3 - 10 mg/jour	1 - 10 mg/jour
Vitamine B1 mg	1,5	1,5	0,6	1,2	-	1,1 - 1,5 Grossesse 1,5

					_	
Vitamine B2	1,7	1,7	0,6	1,2	-	1,2 - 1,5
mg						Grossesse 1,5
Niacine	10	10	6	12	-	14 - 19
mg						Grossesse 16
Vitamine B6 mg	1,9	1,9	0,6	1,2	-	2 - 3
9						Grossesse 3
Vitamine B9	200	200	-	-	50 - 200	200 - 300
μg						Grossesse 400
Vitamine B12	12	12	-	-	1.5 - 4	4
μg					(Supplémentation IM	Grossesse 4,5
					éventuellement nécessaire après une résection iléale étendue : 100 μg/mois)	(Supplémentation IM éventuellement nécessaire après une résection iléale étendue: 100 µg/mois)
Vitamine C	75	75	45	90	50 - 110	110
Biotine µg	100	100	15	30	-	40
Vitamine B5	12	12	3	6	-	5
mg						Grossesse 5
Zinc mg	10	10	5	10	2 - 11	25
Sélénium µg	75	75	10	20	-	70



Co-enzyme Q10	10	10	2	4	-	-
mg						



# V RÉFÉRENCES

Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35:246-59.

Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros 2018;17:153-78.

Collins FS, Riordan JR, Tsui LC. The cystic fibrosis gene: isolation and significance. Hosp Pract (Off Ed) 1990;25(10):47-57.

CSS – Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations nutritionnelles pour la Belgique. Avis n° 9285. Bruxelles: CSS 2016.

Declercq D, Van Biervliet S, Robberecht E. Nutrition and pancreatic enzyme intake in patients with cystic fibrosis with distal intestinal obstruction syndrome. Nutr Clin Pract 2015;30(1):134-7.

Declercq D, Van Meerhaeghe S, Marchand S, Van Braeckel E, van Daele S, De Baets F et al. The nutritional status in CF: Being certain about the uncertainties. Clin Nutr ESPEN 2019;29:15-21.

De Jongste JC, Merkus PJFM, Gerritsen J. Aandoeningen van de luchtwegen. In: Leerboek Kindergeneeskunde. Heymans HSA, Derksen-Lubsen G, Draaisma JMTh, van Goudoever JB, Nieuwenhuis EES. 2nd ed. Utrecht: De Tijdstroom; 2015:404-30.

Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. Eur Resp Review 2013;22:58-65.

de Vries JJV, Chang AB, Bonifant CM, Shevill E, Marchant JM. Vitamin A and beta ( $\beta$ )-carotene supplementation for cystic fibrosis. Cochrane Database System Rev 2018;8(8):CD006751.

ECFS - European Cystic Fibrosis Society. Patient Registry Annual Data Report 2017. Internet: <a href="https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR">https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR</a> Report2017 v1.3.pdf

EU - Europese Unie. Verordening (EU) n°609/2013 van het Europees Parlement en de Raad van 12 juni 2013 inzake voor zuigelingen en peuters bedoelde levensmiddelen, voeding voor medisch gebruik en de dagelijkse voeding volledig vervangende producten voor gewichtsbeheersing, en tot intrekking van Richtlijn 92/52/EEG van de Raad, Richtlijnen 96/8/EG, 1999/21/EG, 2006/125/EG en 2006/141/EG van de Commissie, Richtlijn 2009/39/EG van het Europees Parlement en de Raad en de Verordeningen (EG) nr. 41/2009 en (EG) nr. 953/2009 van de Commissie. PB L 181 van 29 juni 2013, blz. 35-56.

Internet: https://eur-lex.europa.eu/legal-

content/NL/TXT/?qid=1651223884138&uri=CELEX%3A32013R0609



EU - Europese Unie. Gedelegeerde verordening (EU) 2016/128 VAN DE COMMISSIE van 25 september 2015 tot aanvulling van Verordening (EU) nr. 609/2013 van het Europees Parlement en de Raad wat betreft de bijzondere samenstellings- en informatievoorschriften betreffende voeding voor medisch gebruik. PB L 25 van 02 februari 2016, blz. 30-43. Internet: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/?uri=CELEX%3A32016R0128

Ferguson IH Chang AB Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. Cochrane Database

Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2014;(5):CD007298.

Faro A, Weymann A. Transplantation. Pediatr Clin North Am 2016;63(4):709-34.

Harindhanavudhi T, Wang Q, Dunitz J, Moran A, Moheet A. Prevalence and factors associated with overweight and obesity in adults with cystic fibrosis: A single-center analysis. J Cyst Fibros 2020;19(1):139-45.

HGR – Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België. Advies n° 9285. Brussel: HGR 2016.

Hollander FM, Kok A, de Roos NM, Belle-van Meerkerk G, van de Graaf EA. Prediction Equations Underestimate Resting Energy Expenditure in Patients With End-Stage Cystic Fibrosis. Nutr Clin Pract 2017;32(1):116-21.

Hollander FM, van Pierre DD, de Roos NM, van de Graaf EA, Lestra JA. Effects of nutritional status and dietetic interventions on survival in cystic fibrosis patients before and after lung transplantation. J Cyst Fibros 2014;13: 212-8.

Jagannath VA, Thaker V, Chang AB, Price AI. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2020;6(6):CD008482.

McDonald CM, Alvarez JA, Bailey J, Bowser EK, Farnham K, Mangus M. Academy of Nutrition and Dietetics: 2020 Cystic Fibrosis Evidence Analysis Center Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. J Acad Nutr Diet 2021;121:1591-1636e3.

Morrell MR, Pilewski JM. Lung Transplantation for Cystic Fibrosis. Clin Chest Med. 2016;37:127-38.

Okebukola PO, Kansra S, Barrett J. Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2020;9:CD009422.

Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis from the gastroenterologists's perspective. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016;13:175-85.

Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. Clin Nutr 2000;19:387-94.

Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, Pilewski JM, Lucy A, Hemp-stead SE et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. J Cyst Fibros 2019;18:321-333.



Sharma N, Cutting GR. The genetics and genomics of cystic fibrosis. J Cystic Fibrosis 2020; 19:S5-S9.

Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HGM et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cystic Fibros 2002;2:51-75.

Stephenson AL, Mannik LA, Walsh S, Brotherwood M, Robert R, Darling PB et al. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis: a population-based cohort study. Am J Clin Nutr 2013;97:872-7.

Turcios NL. Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview. Respir Care 2020;65:233-51.

Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clin Nutr. 2016;35:557-77.

UE - Union Européenne. Règlement (UE) n°609/2013 du Parlement européen et du Conseil du 12 juin 2013 concernant les denrées alimentaires destinées aux nourrissons et aux enfants en bas âge, les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales et les substituts de la ration journalière totale pour contrôle du poids et abrogeant la directive 92/52/CEE du Conseil, les directives 96/8/CE, 1999/21/CE, 2006/125/CE et 2006/141/CE de la Commission, la directive 2009/39/CE du Parlement européen et du Conseil et les règlements (CE) no 41/2009 et (CE) no 953/2009 de la Commission. JO L 181 du 29 juin 2013, p. 35-56. Internet :

https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:181:0035:0056:FR:PDF

UE - Union Européenne. Règlement délégué (UE) 2016/128 de la commission du 25 septembre 2015 complétant le règlement (UE) no 609/2013 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales. JO L 25 du 02 février 2016, p. 30-43.

Internet: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/TXT/?uri=CELEX:32016R0128

Zsürger N. 123bio.net Biologie et rechercher. La mucoviscidose - Figure 13.

Internet: <a href="http://www.123bio.net/revues/vchappe/fig13.html">http://www.123bio.net/revues/vchappe/fig13.html</a>



#### VI COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal se trouvent sur le site internet du CSS (page : Qui sommes-nous).

Tous les experts ont participé à titre personnel au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site internet du CSS (page : conflits d'intérêts).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration et à l'approbation de l'avis. Le groupe de travail a été présidé par Stefaan DE HENAUW et Philippe GOYENS et le secrétariat scientifique a été assuré par Florence BERNARDY et Michèle ULENS.

BUYSENS Lesley	Diététique, mucoviscidose	HUDERF
CASIMIR Georges	Pneumologie pédiatrique, mucoviscidose	HUDERF
DE HENAUW Stefaan	Public health nutrition	UGent
DECLERCQ Dimitri	Diététique, alimentation en cas de mucoviscidose	UZ Gent
GOYENS Philippe	Nutrition pédiatrique	ULB
NAMANE Sid Ali*	Diététique, mucoviscidose	ex-HUDERF
<b>PUTZEYS Virginie</b>	Gastro-entérologie, mucoviscidose	CHR Citadelle
ROBBERECHT Eddy**	Gastro-entérologie nutrition pédiatrique et mucoviscidose	UZ Gent
VANDENPLAS Yvan	Nutrition pédiatrique	VUB, <i>UZ Brussel</i> , <i>KidZ Health Castle</i>

<sup>\*</sup> Suite à une réorientation professionnelle, SA Namane n'a pu participer qu'au début de l'élaboration de l'avis.

Les administrations et/ou les Cabinets ministériels suivants ont été entendus :

LAQUIERE Isabelle	Politique nutritionnelle et sécurité	FOD VVVL, DGAPF
	alimentaire	



<sup>\*\*</sup> E. Robberecht a participé à l'élaboration de l'avis ; il est décédé avant l'approbation finale.

Le groupe de travail permanent en charge du domaine NASSA (Nutrition, Alimentation et Santé y compris Sécurité Alimentaire ) a approuvé l'avis. Le groupe de travail permanent a été présidé par **Stefaan DE HENAUW** et le secrétariat scientifique a été assuré par Florence BERNARDY et Michèle ULENS.

BRASSEUR Daniel	Nutrition pédiatrique	ULB
<b>HUYPENS Peter</b>	Obésité et diabète de type 2	Hogeschool University
		Colleges Leuven-
		Limburg
MAINDIAUX Véronique	Nutrition et diététique	HE Vinci - Institut Paul
		Lambin
PENNINCKX Michel	Endocrinologie, toxicologie,	ULB
	biotechnologie	
SOUARD Florence	Pharmacognosie, pharmacologie,	ULB – Université de
	pharmacothérapie	Grenoble Alpes
VAN WINCKEL Myriam	Pédiatrie, gastroentérologie,	UGent
	hépatologie et nutrition	

La traduction a été réalisée en externe.



# Au sujet du Conseil supérieur de la santé (CSS)

Le Conseil supérieur de la santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service fédéral santé publique, sécurité de la chaîne alimentaire et environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil supérieur de la santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 30 membres issus du *pool* des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (<a href="www.hgr-css.be">www.hgr-css.be</a>). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : <u>info.hgr-css@health.fgov.be</u>.





