

TRYPSINE IMMUNO-RÉACTIVE ET STATUT PANCRÉATIQUE EXOCHRINE DES ENFANTS MUCOVISCIDOSIQUES

Ombeline Roche - Interne de Pédiatrie - CHU d'Angers
Réseau Muco Ouest – Nantes, 16/10/2014

Insuffisance Pancréatique Exocrine

- L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) est une des 1ères manifestations de la mucoviscidose
- Fréquence:
 - ▣ variable selon l'âge
 - 85 à 90% des enfants après l'âge de 2 ans
 - 60% des nouveaux-nés
 - ▣ variable selon les mutations
 - quasi constante patients homozygotes $\Delta F508$
 - 72% patients hétérozygotes $\Delta F508$
 - 36% patients non porteurs mutation $\Delta F508$

Insuffisance Pancréatique Exocrine

- Clinique: évolution silencieuse → symptômes lorsque sécrétion enzymatique < 10% de la normale
 - Malabsorption des graisses et des protéines
 - Diarrhée chronique → stéatorrhée
 - Retard de croissance staturo-pondéral

- Biologie:
 - Carences en vitamines liposolubles (A, D, E, K) & hydrosolubles (Vit B12)
 - Carences en acides gras essentiels (AGE)
 - Carences en oligo-éléments (Zinc, Magnésium, Sélénium)

Insuffisance Pancréatique Exocrine

- Existence d' une IPE : moins bon pronostic de la maladie
 - Malnutrition
 - → Aggravation de l' état nutritionnel
 - → Augmentation des infections respiratoires

Diagnostic de l' IPE

- **« Gold Standard »: dosage de l' élastase fécale**
 - ▣ Protéase humaine spécifique du pancréas
 - ▣ Non dégradée au cours du transit intestinal
 - ▣ Taux indépendant de la prise d' extraits pancréatiques
 - Recueil de 2g de selles
 - > 200 mg/g de selles: suffisants pancréatiques
 - 100 à 200 mg/g de selles: insuffisants pancréatiques modérés
 - < 100 mg /g de selles: insuffisants pancréatiques sévères

Diagnostic de l' IPE

- Taux d' élastase fécale très variables la 1^{ère} année de vie
 - ▣ Grande plasticité de la fonction pancréatique
 - ▣ Difficultés de diagnostic d' IPE nourrissons < 1 an

- Quid de la Trypsine Immuno-réactive (TIR) dans l' IPE?

TIR et IPE

- TIR: dosée à la naissance sur papier buvard pour le dépistage néonatal de la mucoviscidose
- Après la naissance: TIR ↘
 - ▣ Dosage ne permet plus de faire le diagnostic de muco
 - ▣ Patients suffisants pancréatiques : taux de TIR comparables à ceux de la population générale à 10 ans
 - ▣ Patients insuffisants pancréatiques: taux de TIR diminués

TIR et IPE

- La TIR peut-elle être utilisée pour évaluer la capacité résiduelle fonctionnelle du pancréas?

Etude CRCM Angers

- 1^{ère} étude au CRCM d' Angers entre 2006 & 2008
(Dr Chaillou-Legault, Pr Giniès)
- ▣ Comparaison TIR et élastase fécale chez des enfants mucoviscidosiques suffisants et insuffisants pancréatiques
- ▣ 56 enfants inclus

- ▣ Etude présentée:
 - Au congrès annuel de la SFP en 2008 (Nantes)
 - Au GFHGNP en 2008 (Toulouse)
 - Au 32^{ème} congrès de l' European Cystic Fibrosis Society en 2009 (Brest)

Etude CRCM Angers: Résultats (1)

- 15 enfants suffisants pancréatiques
 - ▣ Tous, quelque soit l'âge: TIR $\geq 9,5$ ng/mL

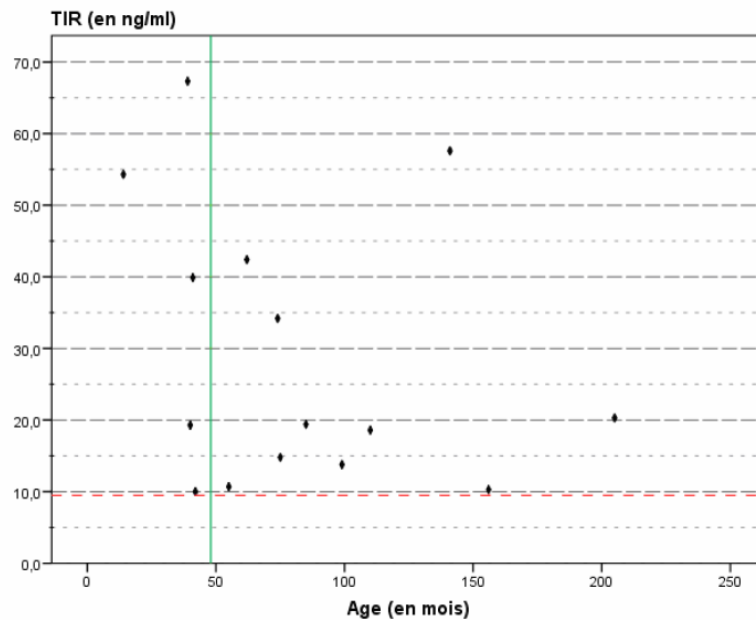


Figure 1 : Taux sérique de TIR (en ng/mL de sang séché) en fonction de l'âge (en mois) chez les patients mucoviscidiques suffisants pancréatiques externes (élastase fécale > 200mg/g de selle).

Etude CRCM Angers: Résultats (2)

- 41 enfants insuffisants pancréatiques
 - ▣ 34 enfants quelque soit l'âge: TIR < 9,5 ng/mL
 - ▣ 33/35 enfants > 4 ans: TIR < 9,5 ng/mL

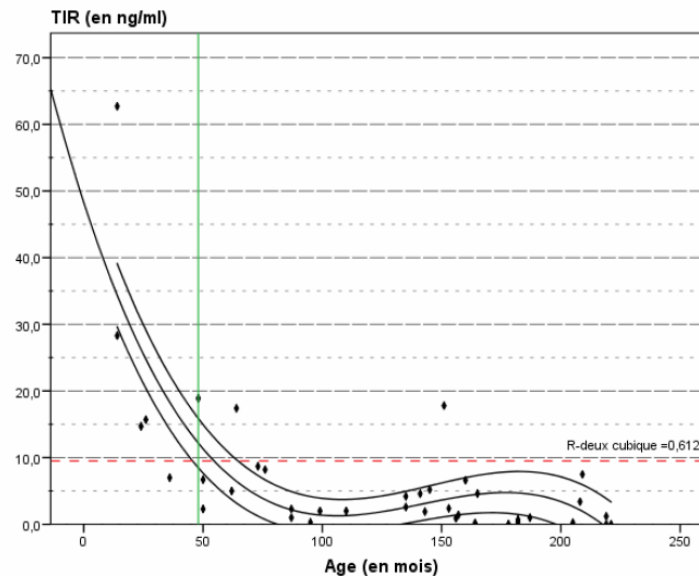


Figure 2 : Taux sérique de TIR (en ng/mL de sang séché) en fonction de l'âge (en mois) chez les patients mucoviscidose insuffisants pancréatiques externes (élastase fécale < 100mg/g de selle).

Etude CRCM Angers: Résultats (3)

- TIR < 9,5 ng/mL chez un enfant de > 4ans : IPE
 - ▣ Sensibilité de 94%
 - ▣ Spécificité de 100%
 - ▣ VPP: 100%
 - ▣ VPN: 83%

Tableau I: Taux sériques de TIR (moyenne ± un écart-type, en ng/mL de sang séché) en fonction de l'âge et du statut pancréatique.

	SP	IP	p
Tous	27.04 ± 18.41 (15)	6.67 ± 11.02 (41)	< 0,001
Age < 4 ans	38.16 ± 23.78 (5)	24.55 ± 19.92 (6)	NS
Age > 4 ans	24.21 ± 15.59 (10)	3.60 ± 4.28 (35)	< 0,001
p	NS	< 0,01	

SP : suffisants pancréatiques externes, IP : insuffisants pancréatiques externes
() : Nombre de patients
NS : non significatif

- Etude menée dans le cadre:
 - ▣ Du mémoire de DES de pédiatrie
 - ▣ Du mémoire de DIU d'hépatogastro-entérologie et nutrition pédiatrique

- Sera soumise à la publication des « Archives de pédiatrie »

Objectif Principal

- Evaluation de la TIR comme marqueur de l'insuffisance pancréatique exocrine chez les enfants mucoviscidosiques (suffisants et insuffisants pancréatiques exocrines) comparée au dosage de l'élastase fécale sur l'inter-région Ouest

Critères d'inclusion

- Enfants de 0 à 18 ans
- Atteints de mucoviscidose
- Suivis dans l'un des 6 CRCM de la Région Grand Ouest
 - ▣ Angers, Nantes, Rennes, Roscoff, Tours, Vannes-Lorient
- Ou l'un des centres relais
 - ▣ Le Mans, St Briec, St Nazaire
- Ou le CRCM de Rouen

Critère de non inclusion

- Refus des parents et/ou de l'enfant de participer à l'étude
- Elastase fécale entre 100 et 200 mg/g de selles

Déroulement de l'étude

- Recueil des données:
 - ▣ Au cours du bilan annuel de la maladie
 - ▣ Par le médecin responsable du CRCM/centre relais ou
 - ▣ Par les infirmiers coordinateurs du CRCM/centre relais

- Après obtention du consentement éclairé de l'enfant et de ses parents

Déroulement de l'étude

□ Dosage de l'élastase fécale

- Devra dater de moins d'un an si l'enfant est suffisant pancréatique (> 200 mg/g de selles)
- Dernier dosage effectué si l'enfant est insuffisant pancréatique (≤ 100 mg / g de selles)

□ Dosage de la TIR

- 1 goutte de sang séché sur papier buvard
- À partir d'un des tubes de sang nécessaires au bilan annuel
- Technique identique au dépistage néonatal

Déroulement de l'étude

- Pas de prise de sang ni de RDV hospitalier supplémentaire
- 1 seule participation à l'étude / enfant
- Temps de participation: temps nécessaire à la réalisation du bilan annuel
- Durée d'inclusion: 12 mois

Déroulement de l'étude

- Cohorte disponible actuellement > 500 enfants
- Lettres d'information parents/enfant à donner
- Fiche de consentement éclairé signée
- Fiche d'inclusion remplie
 - A renvoyer / 3 mois

Formulaire de consentement éclairé

Mr (Nom, Prénom) :
Mlle, Mme (Nom, Prénom) :
Parents (Tuteurs) de l'enfant (Nom, Prénom) :
Né(e) le :

Le Docteur nous a proposé de participer à une étude clinique intitulée :
« *Evaluation de la Trypsine Immuno-Réactive dans le statut pancréatique exocrine de l'enfant mucoviscidosisique* ».

Nous avons reçu une notice d'information précisant les modalités de déroulement de cette étude et décrivant le but de la recherche, la méthodologie, la durée, les bénéfices et les contraintes.

Notre participation et celle de notre enfant sont totalement volontaires et nous pouvons si nous le désirons refuser notre participation à l'étude sans avoir à en préciser les raisons et sans compromettre la qualité des soins qui sont dispensés à notre enfant.

Notre consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités et nous conservons tous nos droits garantis par la loi.

Nous acceptons librement et volontairement de participer à cette recherche dans les conditions précisées dans la notice d'information.

Nous pourrions à tout moment demander des informations complémentaires au docteur, n° de téléphone :

Fait à

Le / /

Signature de l'enfant

Signature du père

Signature de la mère

Signature de l'investigateur

Fait en deux exemplaires : un exemplaire est remis au patient, le second exemplaire est conservé par l'investigateur.

**Fiche d'inclusion : TIR et statut pancréatique exocrine chez
l'enfant mucoviscidose**

Médecin :

Centre :

3 lères lettres du Nom :

2 lères lettres du Prénom :

Date de naissance :

Sexe :

Date du diagnostic :

Âge en années et mois au diagnostic :

Génotype de la maladie :

Date de l'inclusion :

Âge en années et mois à l'inclusion :

Poids (en kg) :

Taille (en cm) :

Taux de l'élastase fécale (en mg/g de selles):

Date du dosage de l'élastase fécale (EF) (*doit dater de moins d'un an si EF > à 200 mg/ g de selles, si EF < 200 mg /g de selles : date du dernier recueil*) :

Taux sérique de TIR (en ng/mL) :

Date du dosage de TIR :

Prise extraits pancréatiques : oui non

Si oui : posologie journalière (en Unités) :

Notice d'information pour l'enfant ayant une mucoviscidose

Titre : Trypsine immuno-réactive et statut pancréatique exocrine chez l'enfant mucoviscidosique.

Bonjour,

Nous te proposons de participer à une étude dont le but est d'évaluer la pertinence de la trypsine immuno-réactive comme marqueur de l'insuffisance pancréatique exocrine que l'on peut constater chez les enfants et adolescents qui sont atteints, comme toi, de la mucoviscidose.

Cette étude est proposée à tous les enfants de 0 à 18 ans atteints de mucoviscidose et suivis dans les villes de l'Ouest de la France.

Une fois par an, tu as une prise de sang pour faire le point sur l'évolution de ta maladie. Nous n'avons besoin que d'une seule goutte de sang pour faire le dosage de la trypsine immuno-réactive. **Cela ne nécessitera donc pas de prise de sang ou de rendez vous à l'hôpital supplémentaire.**

Aujourd'hui, pour évaluer comment marche ton pancréas, on mesure l'élastase fécale ce qui nécessite que l'on recueille tes selles.

Notre étude a pour but de savoir si la trypsine immuno-réactive peut être utilisée pour évaluer comment marche ton pancréas. Si c'est le cas, son dosage pourrait peut-être remplacer celui de l'élastase fécale que l'on utilise actuellement.

On espère ainsi pouvoir améliorer nos pratiques médicales, ta qualité de vie et faciliter l'évaluation du fonctionnement du pancréas dans ta maladie.

Déroulement de l'étude :

Au cours du bilan annuel que tu viendras faire dans l'hôpital où tu es suivi :

- tu auras une prise de sang comme d'habitude
- sur l'un des tubes de sang prélevés, on prendra une seule goutte de sang pour faire le dosage de la trypsine immuno-réactive.

Tu n'es pas obligé(e) de participer à cette étude si tes parents (tuteurs) - ou toi - ne le souhaitent pas.

Ta participation ou ton refus de participation ne modifiera en rien le suivi médical par ton médecin pédiatre.

Nous t'expliquerons, ainsi qu'à tes parents les résultats obtenus à la fin de l'étude.

Notice d'information à l'attention des titulaires de l'autorité parentale d'enfant ayant une mucoviscidose

Titre :

Trypsine immuno-réactive et statut pancréatique exocrine chez l'enfant mucoviscidose

Investigateur, promoteur :

Dr Emilie Chaillou-Legault (PH, gastro-entérologue pédiatre),
Ombeline Roche (interne pédiatrie)
CHU d'Angers
4, rue Larrey
49 933 Angers Cedex 9

Madame, Monsieur,

Votre enfant est suivi au sein de l'un des 6 CRCM (Centre de Recherche et de Compétence de la Mucoviscidose) de la région Grand-Ouest ou le CRCM de Rouen pour une mucoviscidose. Nous souhaitons vous solliciter pour que votre enfant puisse participer à cette étude et nous vous présentons ici ses modalités afin que vous puissiez prendre votre décision.

Nous souhaitons procéder à l'analyse du dosage de la trypsine immuno-réactive effectué au cours du bilan annuel de la maladie de votre enfant.

La mucoviscidose est une maladie à l'origine d'un dysfonctionnement de différents organes du corps, et plus particulièrement des voies respiratoires et du pancréas. Depuis 2002 en France, le dépistage est pratiqué systématiquement chez tous les nouveaux-nés. Il consiste en la mesure d'une enzyme pancréatique, la trypsine immuno-réactive (TIR) à partir d'une goutte de sang séché recueillie sur un papier buvard au 3^{ème} jour de vie.

Le but de la recherche est d'évaluer la trypsine immuno-réactive (TIR) comme marqueur du fonctionnement du pancréas de votre enfant.

Actuellement, celui-ci est évalué par la mesure de l'élastase fécale, nécessitant un recueil des selles. La mesure de la trypsine immuno-réactive (TIR) se fait à partir d'une goutte de sang séché comme lors du dépistage néonatal. Elle pourrait donc être dosée au cours du bilan sanguin annuel de suivi de la maladie de votre enfant. Cela ne nécessiterait donc pas de bilan sanguin ou de rendez-vous hospitalier supplémentaire.

La comparaison de l'élastase fécale et de la TIR nous permettrait donc d'évaluer la pertinence de cette dernière comme marqueur du fonctionnement pancréatique de votre enfant. Elle pourrait ainsi peut-être à terme remplacer le dosage de l'élastase fécale dans le but d'améliorer la qualité de vie de votre enfant et de faciliter sa prise en charge.

Méthodologie :

Tous les CRCM du grand Ouest (Angers, Nantes, Rennes, Roscoff, Tours, Vannes-Lorient) participent à cette étude ainsi que leurs centres relais (Le Mans, Saint Brieu, Saint Nazaire) et le CRCM de Rouen.

Cette étude durera 12 mois.

Pour votre enfant, l'étude se déroulera au cours du bilan annuel de suivi au sein de son CRCM de référence ou de son centre relais.

Une goutte de sang sera prise dans un des tubes sanguins prélevés. Aucun prélèvement supplémentaire ne sera nécessaire.

Les données analysées sont confidentielles et couvertes par le secret médical.

Déroulement de l'étude :

Vous aurez été informés au préalable de cette étude.

Le médecin recueillera votre consentement, vérifiera les critères d'inclusion et de non-inclusion.

Le bilan annuel de suivi de votre enfant se déroulera comme prévu. Une goutte de sang sera prise dans un des tubes sanguins prélevés et mise sur papier buvard. Le dosage de la TIR sera ensuite effectué par le laboratoire de votre hôpital.

Contraintes et risques liés à la participation à l'étude :

Il n'y a pas de contrainte pour votre enfant.

Il n'y a pas de risque lié à la participation à cette étude.

Bénéfices et retombées :

Cette étude ne présente pas de bénéfice individuel immédiat pour votre enfant mais un bénéfice individuel et collectif futur pour les enfants atteints de mucoviscidose.

Nous espérons pouvoir ainsi faciliter la prise en charge de ces enfants, améliorer leur qualité de vie et celle de leur famille et homogénéiser nos pratiques médicales.

Aspects réglementaires :

Cette étude est réalisée conformément à la Loi 2004-806 relative à la politique de santé Publique (Articles L.1121-1 à 1126-7 du Code de la Santé Publique).

Elle sera réalisée en conformité avec la réglementation relative à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Vous avez le droit de refuser que votre enfant participe à l'étude sans encourir aucune responsabilité. Votre enfant peut refuser de participer à l'étude.

Un refus ne modifiera en rien la prise en charge habituelle de votre enfant ni les relations avec votre médecin.

Vous serez informés des résultats globaux de la recherche si vous le souhaitez à la fin de l'étude. Le médecin investigateur (Dr n° de téléphone :) est à votre disposition pour vous apporter toutes les précisions complémentaires que vous souhaitez.



MERCI DE VOTRE ATTENTION

Ombeline ROCHE

06 68 47 09 15

rocheombeline@gmail.com