



HAL
open science

Évaluation des altérations structurales dans la mucoviscidose par nIRM pulmonaire à temps d'écho ultra-court

Fanny Menut

► **To cite this version:**

Fanny Menut. Évaluation des altérations structurales dans la mucoviscidose par nIRM pulmonaire à temps d'écho ultra-court. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01345770

HAL Id: dumas-01345770

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01345770>

Submitted on 15 Jul 2016

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

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

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

N°3022

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Fanny MENUT, Née le 14 Juin 1987 à Reims

Le 27 Avril 2016 à Bordeaux

EVALUATION DES ALTERATIONS STRUCTURALES DANS LA MUCOVISCIDOSE
PAR IRM PULMONAIRE A TEMPS D'ECHO ULTRA-COURT

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Gaël DOURNES

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Jean-François CHATEIL	Président du jury
Monsieur le Professeur Michaël FAYON	Juge
Monsieur le Professeur François LAURENT	Juge
Madame le Docteur Julie MACEY	Juge
Monsieur le Docteur Gaël DOURNES	Juge

Rapporteur :

Monsieur le Professeur Hubert DUCOU LE POINTE

Remerciements

Aux membres du jury

Au président du jury, Monsieur le Professeur Jean-François CHATEIL,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Chef de service d'Imagerie anténatale, de l'enfant et de la femme,

Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et je vous en suis très reconnaissante.

J'ai un profond respect pour le travail que vous faites et la personne que vous êtes. J'ai beaucoup apprécié mon stage dans votre service. Merci pour vos cours, vos séances d'archivage, vos réponses à toutes nos questions et tout simplement votre présence. Je serais heureuse de pouvoir travailler dans votre équipe à l'avenir, et continuer à enrichir mes connaissances à vos côtés.

Voyez en ce travail l'expression de ma reconnaissance sincère.

Monsieur le Professeur François LAURENT,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Chef de service de Radiologie et d'Imagerie médicale et interventionnelle (Sud),

Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux

Merci de me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail, qui n'aurait pu voir le jour sans votre soutien. Je regrette de ne pas avoir eu l'occasion de travailler à vos côtés, et de profiter de vos connaissances et de votre expérience, pour lesquelles je tiens à vous exprimer mon plus grand respect.

Soyez assuré de ma reconnaissance sincère.

Monsieur le Professeur Michaël FAYON,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Responsable d'Unité de Pneumologie pédiatrique et du CRCM pédiatrique,

Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux

Merci de me faire l'honneur de votre présence et d'avoir accepté de juger ce travail qui, sans votre contribution, n'aurait pu être accompli. Votre expertise sur le sujet, et votre sentiment en tant que clinicien sont pour moi indispensables.

Soyez assuré de ma reconnaissance sincère et de mon plus grand respect.

Madame le Docteur Julie MACEY,

Praticien Hospitalier,

Service de Pneumologie adulte,

Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail qui n'aurait pu être réalisé sans votre contribution. Votre analyse sur le sujet est d'une grande importance, du fait de vos compétences et votre expertise dans le domaine. Je tiens à vous exprimer tout mon respect.

Soyez assurée de ma reconnaissance sincère.

A mon directeur de thèse et membre du jury, Docteur Gaël DOURNES,

Chef de clinique des universités-Assistant des Hôpitaux,

Service de Radiologie et d'Imagerie médicale et interventionnelle (Sud),

Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux

Merci pour ce travail que tu as accepté de me confier, et qui était d'une grande importance pour nous deux. Je suis heureuse d'avoir pu mener ce projet à son terme avec toi. Tu as su partager ta passion, me communiquer tes idées, répondre à mes questionnements à tout moment, et me faire découvrir le monde de la recherche et ses embûches. Merci pour ton soutien, tes conseils avisés, et ta motivation sans faille. Sois assuré de ma profonde considération.

Au rapporteur :

A Monsieur le Professeur Hubert DUCOU LE POINTE,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Chef de service de Radiologie et d'Imagerie médicale et interventionnelle,

Hôpital Armand Trousseau, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

Je vous remercie de m'avoir consacré du temps pour lire et pour juger ce travail en tant que rapporteur. Merci pour vos commentaires avisés, très positifs, et votre approbation pour la soutenance.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance sincère.

A mes proches,

A Simon,

Merci de prendre soin de moi. Merci pour l'amour que tu me donnes chaque jour. Je suis tellement heureuse à tes côtés, tu es mon amour pour la vie. J'ai hâte de partir au bout du monde avec toi. Je t'aime.

A mes parents, que j'aime : Merci d'avoir toujours privilégié notre avenir et notre bonheur à mes frères et à moi. Merci de nous avoir permis de faire des études longues, et d'avoir cru en nous. Merci pour votre éducation et pour les valeurs que vous nous avez transmises.

Maman, Merci pour tout l'amour et toute la tendresse que tu m'as apportés et que tu continues à me donner. J'admire ta tolérance, ton humilité, ta sensibilité et ta force de caractère. Merci pour ton soutien indéfectible dans mes études.

Papa, Merci pour tes mots réconfortants quand j'en ai besoin (notamment lors des coups de fil post-garde dans le tram !). J'aime ta bonne humeur, tes jeux de mots et tes surnoms saugrenus. Merci de nous avoir transmis ton oreille, j'espère être un jour aussi créative !

Jean-François, je t'estime par ta gentillesse et ta modestie. Merci de prendre soin de ma mère et merci aussi pour ton soutien pendant les études (navettes et récitations !).

Merci Rosine pour ta douceur, ton apaisement, tes shiatus (pas assez fréquents à mon goût !) et pour contribuer à rendre mon père heureux.

Que ces prochaines années vous soient plus heureuses et douces que jamais à tous les quatre !

A mes frères qui comptent tant pour moi.

A Rémi, aux années heureuses que nous avons partagées, durant lesquelles tu as toujours tenu ton rôle de grand frère avec bienveillance : de la « ruche » à Dounoux jusqu'à la coloc rue Massié, en passant par les colos alsaciennes, les space maker, le conservatoire, et les fêtes du lycée. Merci de m'avoir aidée à devenir celle que je suis. Je suis fière de toi, de ton engagement dans la vie professionnelle et de ton rôle de père de famille que tu revêts à merveille. A Marie cunada, merci pour ton énergie et ta bonne humeur que tu sais partager. Merci de prendre soin de Rémi. A mon adorable petite nièce Héloïse qui vous rend heureux. Je vous aime tous les 3 (con mucho sentimentoooo !) ! Vivement les prochains !

A Paul, mon petit frère. Aux années passées chez Tatie et aux playmobiles sans qui notre enfance aurait été moins radieuse ! Tu es un garçon génial avec tant de qualités : tu es profondément gentil, intelligent, respectueux, humble, sensible et entier (j'en ai des tas d'autres sous le coude). Je souhaiterais partager plus de moments avec toi, j'ai beaucoup à apprendre du spécialiste ès musique, cinéma et séries bien sûr ! Je suis très fière de toi, et de ce que tu es devenu. Je t'aime.

Aux week ends toulousains ou bordelais et aux vacances qui réuniront notre fratrie je l'espère encore bien souvent !

A Louis : c'est un plaisir de te compter parmi nous pendant les repas de famille. Je te souhaite beaucoup de bonheur et j'espère que tu trouveras bientôt ta voie.

A Youn et Tom : je vous souhaite plein de bonnes choses pour votre vie future.

A toute la famille éloignée bien présente dans mon cœur : Domi et Denis, Christou et Sylvie, Pierre-Yves et Catherine, Marie, Loulou, Simon, Lucie, Benjamin, Lola, et tous les petits cousins.

A la famille Virtos.

A ma belle-famille :

A Sabine et Xavier : Votre gentillesse et votre accueil toujours aussi chaleureux m'ont permis de me sentir bien à vos côtés dès les premiers instants où je vous ai rencontrés. Merci d'avoir pris soin de nous pendant nos années de dur labeur où Simon et moi étions plongés dans les livres, ou encore récemment pour l'écriture des mémoires et des thèses (un grand merci Sabine pour la relecture !).

A Laurie et Antoine, à Martin et Mathilde : la gentillesse c'est contagieux ! Je suis très heureuse de vous connaître. Merci Laurie pour ta bienveillance et ta douceur, et merci aussi pour les corrections de l'article ! Martich, ces beaux voyages en perspective à tes côtés nous réjouissent ! En cas de fameuse « fébrilité » pendant la soutenance, ne vous inquiétez pas, il y a un pot à la fin !

Merci aussi aux GGK, à l'Hélène et au grand-père Bernard.

A mes amis d'enfance Joseph, Fanny, Emilie et Adèle : vous êtes presque mes frères et sœurs, tant de souvenirs à vos côtés. J'espère qu'on en construira encore et encore, avec les nouveaux arrivants ! Je vous aime les Barotte !

Aux Limougeauds :

A mon amie Charlotte. Malgré la distance, tu comptes toujours autant pour moi :

Merci pour toutes ces belles années (parfois un peu ingrates, faut se l'avouer !) passées à tes côtés sur les bancs du collège, du lycée puis de la fac : des soirées pyjamas aux soirées internat ! A tous nos voyages et nos folies. Vivement qu'on vous voit plus souvent avec Rémi, c'est pas loin la Dordogne !

A mes amies de la fac ou les « supercopines » (!! si du soutien est nécessaire : Julie (Meimeille la chienne de garde (vous m'avez zappé !)), Marie (et Lolo et Arthur. Vive Parthenay et le ludofestival ! Faut qu'on vienne voir ça !), Eve (Saupaluche !) et encore Chachou.

A Juliane et Hichem, Sophie Tolou, Marine et Jousberg.

A Claire Morel (ma molty nos vemos en La Paz!), Juliette et Nico, Anne et les Plat' (Ben et Antoine).

Sans oublier ceux qu'on a la chance de voir plus souvent : mon ami Rousty (que la vie nous réserve encore plein de beaux voyages ensemble abibi !) et Lucille, Alex et Ines (comptez sur nous pour venir vous voir à Pau !), Vincent (si possible !) et Elo, Arni, Cond et Manel.

A Charlie et Alice, les cousins.

Aux petits colocs : Maïdou, Maelenn, Coco, Mimi, Vincent G. Ca a été un plaisir de partager le même toit !

A mes amis de l'internat de Bayonne:

A Claire Bréal (et les trésors sous son lit), Léa GG, Sophie Borghos, Hilal (Pamuk), Vincent Launay et Julie Commeny. Aux sorties ski, à nos premières soirées internat, et au San Nicolas !

Merci à ceux avec qui j'ai aimé travailler :

A Nico Alberti, Quentin, Jean thotho : la team de chez Grens : merci de m'avoir chouchoutée pour mon premier semestre au CHU !

A mon stage en radiopédia qui m'a donné envie d'y retourner : merci à Pierre-Antoine (petite question ?!), Alice, Clara, Marion, Sophie Mi, Marianne et Pierre pour ces bons moments ! Et pour toutes les petites soirées qui ont suivi !

A Caro, Marie, Doro, Nada, des co-internes au top.

A la team OH bien sûr : Sylvain Bisous, Don Marinf et sa gourmette, et mon petit Bigoudi, c'était trop bien ce semestre avec vous !

Aux plus vieux qui m'ont beaucoup appris : Anne, Anne-co, Fptp, Arnaud, Anne-so, Elise, Gérald, Jean-Rémy, Amaury, Mumu, Damien, Nico Lippa, Mounir. Et aussi aux plus jeunes.

A mes co-internes de « napath » : Julia, Sandra, Chloé, Julie, Tuka, Thomas. Et Claire ! Merci pour ces six mois passés à vos côtés (les décisions du comité, les commandes groupées, les applis photo-montage, la carapace et les nombreux gâteaux) !

A toutes les équipes de manips que j'ai côtoyées pendant ces années d'internat.

....Merci à ceux que j'ai peut-être oubliés.

Table des matières

Liste des abréviations	11
Résumé et Abstract	12
I. Introduction	14
II. Contexte	14
1. La mucoviscidose	14
1.1. Définition	14
1.2. Epidémiologie	15
1.3. Génétique	17
1.4. Manifestations cliniques	19
1.5. Dépistage et diagnostic	22
1.6. Prise en charge et suivi	25
2. Imagerie dans le suivi des patients atteints de mucoviscidose	29
2.1. Radiographie standard	29
a. Principaux scores de sévérité	29
b. Avantages et limites de la technique	30
2.2. Tomodensitométrie	31
a. Principaux scores de sévérité	31
b. Avantages et limites de la technique	33
2.3. Imagerie par Résonance Magnétique	36
a. Séquences conventionnelles et innovations techniques à l'aide de temps d'écho ultra-court	36
b. Principaux scores de sévérité	40
c. Avantages et limites de la technique	41
2.4. Recommandations pour le suivi : quelle modalité d'imagerie ? A quelle fréquence ?	43
III. Etude scientifique	45
1. Abstract	46
2. Article	47

IV. Discussion complémentaire	64
1. Limites de l'étude	64
1.1. Taille et caractéristiques de la population	64
1.2. Technique de réalisation de l'IRM	65
1.3. Coût	65
2. Les risques liés à l'irradiation existent-ils ?	66
3. Perspectives	70
3.1. L'IRM morpho-fonctionnelle	70
3.2. Cas particulier de l'Aspergillose Bronchopulmonaire Allergique	72
3.3. Vers des explorations plus complètes	74
V. Conclusion	75
Annexes	76
Références	79

Liste des abréviations :

ABPA : Aspergillose Broncho Pulmonaire Allergique

ADN : Acide désoxyribonucléique

CFF : Cystic Fibrosis Foundation

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Receptor

CIPR : Commission Internationale de Protection Radiologique

CPDPN : Concertation Pluridisciplinaire de Diagnostic Périnatal

CRCM : Centres de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose

ECFS : European Cystic Fibrosis Society

EFR : Epreuves Fonctionnelles Respiratoires

FDA : Food and Drug Administration

GRE : Gradient echo

HAS : Haute Autorité de Santé

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

NFS : Fibrose Néphrogénique Systémique

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PETRA : Pointwise Encoding Time Reduction With Radial Acquisition

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

RI : Rayonnements Ionisants

RLS : Relation Linéaire avec Seuil

RLSS : Relation Linéaire Sans Seuil

TDM : Tomodensitométrie

UNSCEAR : Comité des Nations Unies pour l'Etude des Radiations Atomiques

UTE : Ultra-short echo time

VEMS : Volume Expiratoire Maximal au cours de la première Seconde

Résumé

Objectifs : Nous avons fait l'hypothèse que la séquence PETRA (Pointwise Encoding Time Reduction with Radial Acquisition) en IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) pourrait être une alternative au scanner dans l'évaluation des modifications structurales pulmonaires de la mucoviscidose, et avons réalisé une comparaison avec les séquences conventionnelles en pondération T1 et T2.

Matériel et Méthode : 30 patients atteints de mucoviscidose ont bénéficié d'un scanner et d'une IRM le même jour. Aucune injection de produit de contraste n'a été réalisée. L'accord entre le scanner et les différentes séquences IRM dans l'identification des altérations structurales au niveau segmentaire a été déterminé à l'aide d'un test de kappa. Le score de Helbich-Bhalla a été utilisé pour apprécier la sévérité globale de la mucoviscidose. Des coefficients de corrélation intra-classe (CCI) et une analyse de Bland-Altman ont permis d'évaluer les concordances et les reproductibilités intra et inter observateurs pour les scores d'Helbich-Bhalla.

Résultats : L'accord avec le scanner était plus élevé pour PETRA que pour les séquences T1 et T2, notamment dans l'identification des bronchectasies à l'étage segmentaire (Kappa = 0.83; 0.51; 0.49 respectivement). La concordance pour le score d'Helbich-Bhalla était très bonne (ICC=0.97) pour la séquence PETRA, indépendamment du degré de sévérité (différence moyenne (MD) = -0.3 [-2.8; 2.2]), tandis que les scores étaient sous-estimés avec les séquences T1 et T2 (MD = -3.6 [-7.4; 0.1] et MD = -4.6 [-8.2; -1.0], respectivement). La reproductibilité intra et inter observateur était très bonne pour toutes les modalités d'imagerie (ICC = 0.86-0.98).

Conclusion : L'accord avec le scanner de la séquence PETRA était meilleur que celui des séquences conventionnelles dans l'identification des modifications morphologiques de la mucoviscidose, et les scores de Helbich-Bhalla obtenus avec PETRA étaient similaires à ceux retrouvés en scanner.

Mots clés : Poumon/IRM/Scanner/Mucoviscidose/Temps d'echo ultra-court

Abstract

Objectives : We hypothesized that non-contrast-enhanced PETRA (pointwise encoding time reduction with radial acquisition) MR (magnetic resonance) sequencing could be an alternative to unenhanced computed tomography (CT) in assessing cystic fibrosis (CF) lung structural alterations, as well as compared agreements and concordances with those of conventional T1-weighted and T2-weighted sequences.

Material and methods : Thirty consecutive CF patients completed both CT and MRI the same day. No contrast injection was used. Agreement in identifying structural alterations was evaluated at the segmental level using a kappa test. Intraclass correlation coefficients (ICC) and Bland-Altman analysis were used to assess concordances and reproducibility in Helbich-Bhalla disease severity scoring.

Results : Agreement between PETRA and CT was higher than that of T1- or T2-weighted sequences, notably in assessing the segmental presence of bronchiectasis (Kappa = 0.83; 0.51; 0.49, respectively). The concordance in Helbich-Bhalla scores was very good using PETRA (ICC = 0.97), independently from its magnitude (mean difference (MD) = -0.3 [-2.8; 2.2]), whereas scoring was underestimated using both conventional T1 and T2 sequences (MD = -3.6 [-7.4; 0.1]) and MD = -4.6 [-8.2; -1.0], respectively). Intra- and interobserver reproducibility were very good for all imaging modalities (ICC = 0.86-0.98).

Conclusion : PETRA showed higher agreement in describing CF lung morphological changes than that of conventional sequences, whereas the Helbich-Bhalla scoring matched closely with that of CT.

Keywords : Lung/MRI/CT/Cystic fibrosis/ Ultra-short echo time

I. Introduction

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques graves survenant dès l'enfance dans les populations caucasiennes. Maladie polyviscérale, son atteinte principale est respiratoire et conditionne le pronostic vital. L'espérance de vie augmente toutefois de façon régulière grâce à une prise en charge de plus en plus adaptée. Les thérapies protéiques, agissant sur l'origine moléculaire de la maladie ouvrent des perspectives passionnantes et très encourageantes à l'heure où les politiques nationales de dépistage néonatal mises en place par de nombreux pays permettent une prise en charge très précoce de la maladie. Le contrôle régulier par des examens complémentaires de la progression de la maladie et de l'efficacité des interventions thérapeutiques joue un rôle de plus en plus important dans le suivi des malades pour adapter la prise en charge. Le scanner (ou tomodensitométrie (TDM)) est devenu ces dernières décennies un examen de choix dans l'évaluation de la maladie, mais il semble nécessaire, notamment au vu de l'augmentation de l'espérance de vie, de lui trouver une alternative non irradiante. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) pulmonaire émerge comme une option intéressante grâce aux progrès techniques réalisés sur les séquences à temps d'écho ultra court. Nous avons fait l'hypothèse que l'une de ces séquences, nommée PETRA (Pointwise Encoding Time Reduction with Radial Acquisition), pouvait être une alternative au scanner non injecté dans l'évaluation des altérations structurales habituellement retrouvées chez les patients présentant une mucoviscidose, et avons comparé sa concordance avec le scanner à celle des séquences en pondération T1 et T2.

II. Contexte de l'étude

1. La mucoviscidose

1.1. Définition

La mucoviscidose (ou fibrose kystique du pancréas) est une maladie héréditaire potentiellement létale affectant les épithéliums glandulaires.

Cette maladie est évoquée pour la première fois au Moyen-Age, les médecins de l'époque ayant observé la survenue de décès précoces chez des enfants dont la peau possédait un goût

salé. Mais il faut attendre les années 1930 pour que soient caractérisées les lésions des tissus respiratoires et pancréatiques, et qu'apparaisse la notion de « fibrose kystique du pancréas », et les années 1940 pour que soit déterminée son origine génétique.

1.2. Epidémiologie

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies héréditaires dans les populations caucasiennes.

Son incidence est variable dans le monde : elle est beaucoup plus rare dans les populations asiatiques ou africaines que dans les populations blanches d'Europe et d'Amérique du Nord, avec des variations à l'intérieur de chaque pays (cf. Figure 1) (1).

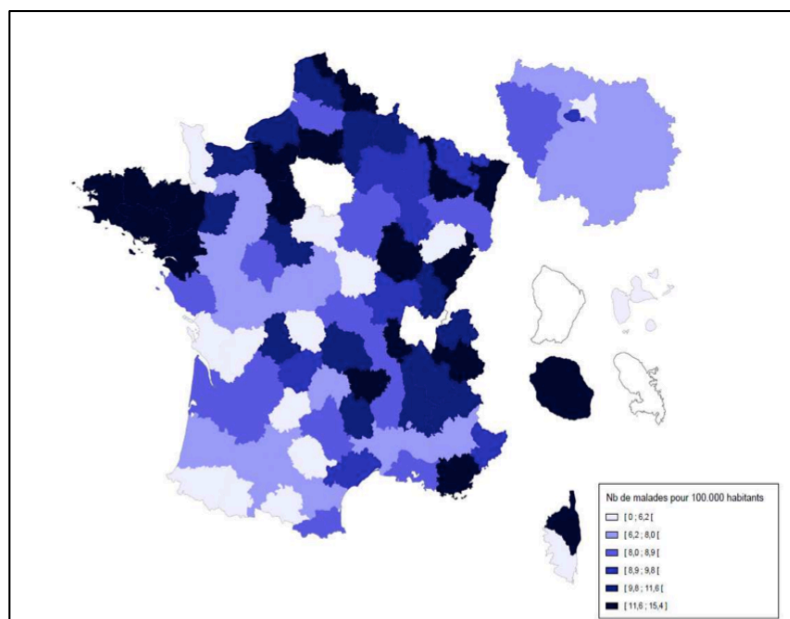


Figure 1. Prévalence de la mucoviscidose par département en France. *Source : Registre français de la mucoviscidose 2013*

Grâce aux référentiels nationaux tels que le Registre français de la mucoviscidose ou le rapport annuel de la Cystic Fibrosis Foundation (CFF) aux Etats-Unis, des données épidémiologiques précises sont depuis plusieurs années accessibles, permettant notamment d'évaluer la prévalence de la maladie et l'espérance de vie des malades.

En France, le nombre de patients recensés par le Registre français de la mucoviscidose en 2013 était de 6329 patients. Un enfant sur 4500 naissances serait atteint de la maladie (2).

Aux Etats Unis, le Rapport 2014 de la CFF recense quant à lui plus de 28500 patients.

Il n'y a pas de sexe-ratio, ainsi la mucoviscidose touche autant les hommes que les femmes. Une nette amélioration de l'espérance de vie a été observée ces dernières années : elle est en effet passée de 30 ans en 1990 à presque 40 ans de nos jours (cf. Figure 2). Le taux brut de mortalité est passé d'environ 14% en 2004 à 8,5% en 2013 en France (cf. Figure 3), et l'âge médian lors du décès a évolué de 22 à 31 ans pour ces mêmes années respectivement. Les principales causes de décès dans la mucoviscidose sont respiratoires/cardio-respiratoires ou en lien avec une transplantation.

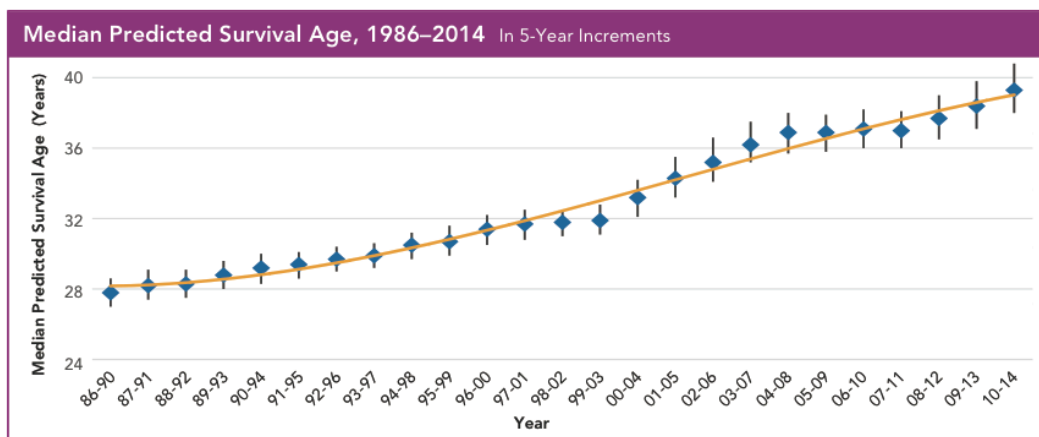


Figure 2. Espérance de vie de 1986 à 2014 aux Etats-Unis. Source : Rapport annuel 2014 de la Cystic Fibrosis Foundation.

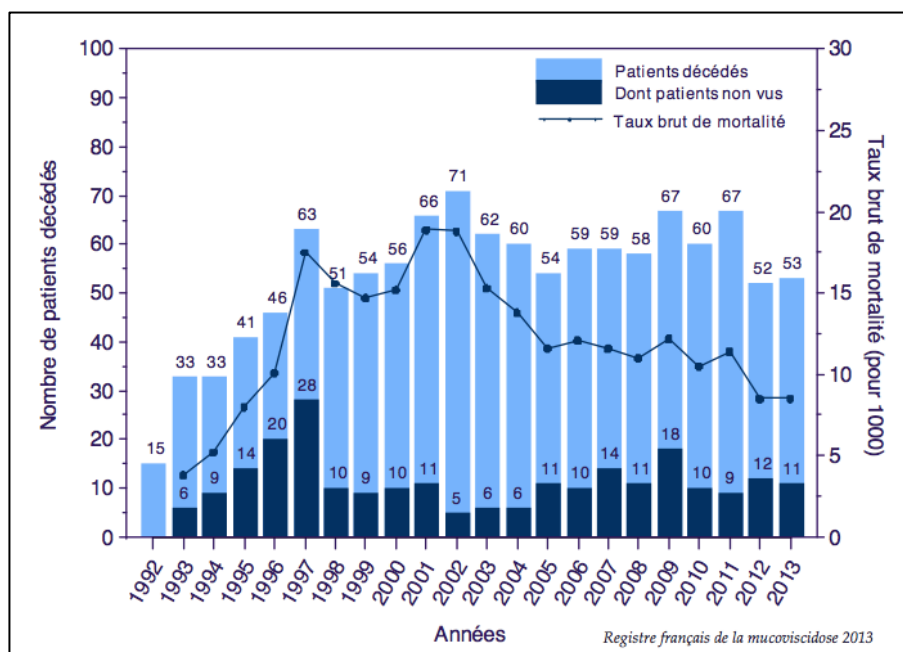


Figure 3. Nombre de décès par année, évolution depuis 1992 en France. Source : Registre Français de la mucoviscidose 2013

De plus, comme le souligne la CFF dans ses rapports annuels, aux Etats-Unis, le nombre de patients de plus de 18 ans dépasse désormais celui des patients de moins de 18 ans (cf. Figure 4). Ce palier a également été franchi en France depuis 2013.

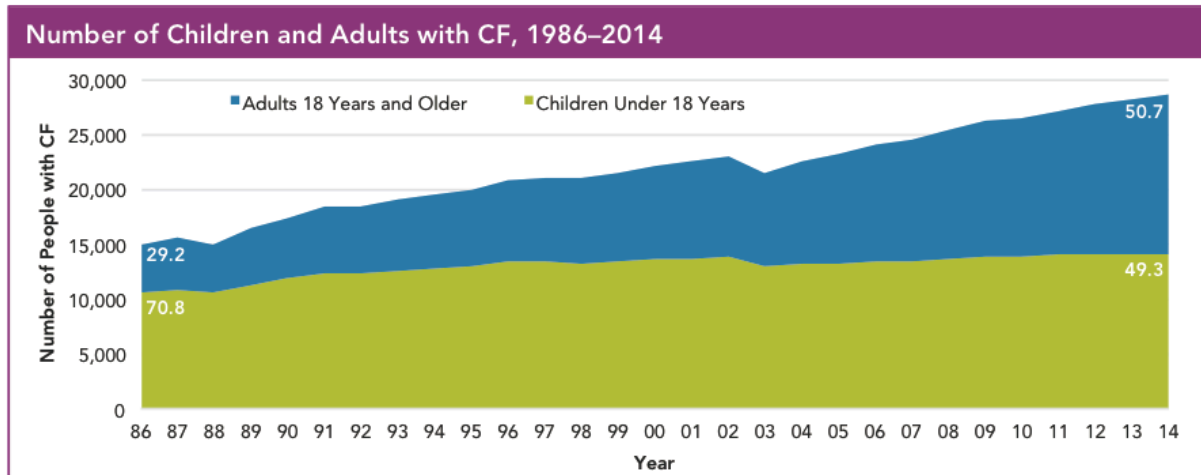


Figure 4. Nombre d'enfants et d'adultes atteints de mucoviscidose aux Etats-Unis, 1986-2014. Source : Rapport annuel 2014 de la Cystic Fibrosis Foundation

Ces données ont pour explications une amélioration du dépistage permettant une prise en charge plus précoce, l'amélioration des traitements symptomatiques agissant sur les manifestations des organes cibles et des techniques de transplantation pulmonaire. Avec l'arrivée des thérapies ciblées telles que l'Ivacaftor, qui vise l'anomalie de base du dysfonctionnement de la protéine CFTR, nous pouvons espérer une progression encore plus importante de l'espérance de vie.

Au-delà de la signification positive de ces chiffres en terme d'espérance de vie pour les malades, cette évolution démographique est un tournant majeur, signifiant de nouvelles problématiques (la parentalité, la transplantation, le vieillissement...), et de nouveaux besoins.

1.3. Génétique

La mucoviscidose est une maladie héréditaire monogénique autosomique récessive. Le gène en cause a été identifié en 1989 (3) ; il est situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31). Une mutation biallélique de ce gène nommé CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Receptor) entraîne un défaut de fonctionnement de la protéine CFTR. Environ 2 millions de personnes sont hétérozygotes porteurs sains en France, soit une prévalence de 1/25 (2).

La protéine CFTR :

La protéine CFTR est une protéine transmembranaire de grande taille, constituée de 1480 acides aminés, synthétisée au niveau des cellules épithéliales des canaux du pancréas et de la vésicule biliaire, des cryptes de l'intestin, des bronches, de l'appareil génital et des glandes sudoripares.

La protéine CFTR est un canal chlorure qui transfère hors de la cellule épithéliale les ions chlorure. Chez les patients atteints de mucoviscidose, ce canal est défectueux ou absent, ainsi, entre autres phénomènes, les ions chlorure sont retenus dans la cellule, et la sortie passive d'eau est diminuée (4). Cela entraîne une déshydratation des sécrétions et du mucus, responsable en grande partie des symptômes observés dans les organes cibles. Le mucus est particulièrement visqueux au niveau des cellules respiratoires engendrant une obstruction des voies aériennes distales.

Au niveau des glandes sudoripares, il existe en revanche un défaut de réabsorption des ions chlorure par le canal CFTR (4). Cette caractéristique est utilisée lors du test de la sueur qui consiste en la détermination de la concentration en ions chlorure dans la sueur ; celle-ci sera nettement plus élevée chez les patients porteurs de mucoviscidose que chez un individu sain.

La protéine CFTR présente d'autres fonctions qui ne seront pas détaillées ici, telles que la régulation d'un autre canal chlore, d'un canal sodique et du pH intracellulaire.

Les mutations du gène CFTR :

Plus de 1900 mutations du gène CFTR ont été répertoriées à ce jour.

La plus fréquente est la mutation Delta F508 qui représente près de 70% des allèles identifiés. Elle correspond à la perte (Delta) d'un acide aminé, la phénylalanine (F), en position 508 dans la protéine CFTR faite de 1480 acides aminés, ce qui entraîne son dérèglement. Une trentaine d'autres mutations constituent environ 20% des allèles identifiés. Les autres mutations sont donc très rares.

Des équipes de chercheurs ont élaboré une répartition simplifiée de ces mutations en 5 classes selon le niveau d'altération de la protéine (cf. Figure 5) : production, maturation cellulaire ou transport, anomalies des sites de fixation réprimant l'ouverture du canal, modification des temps d'ouverture ou de la sélectivité aux ions du canal, diminution de son expression à la surface cellulaire.

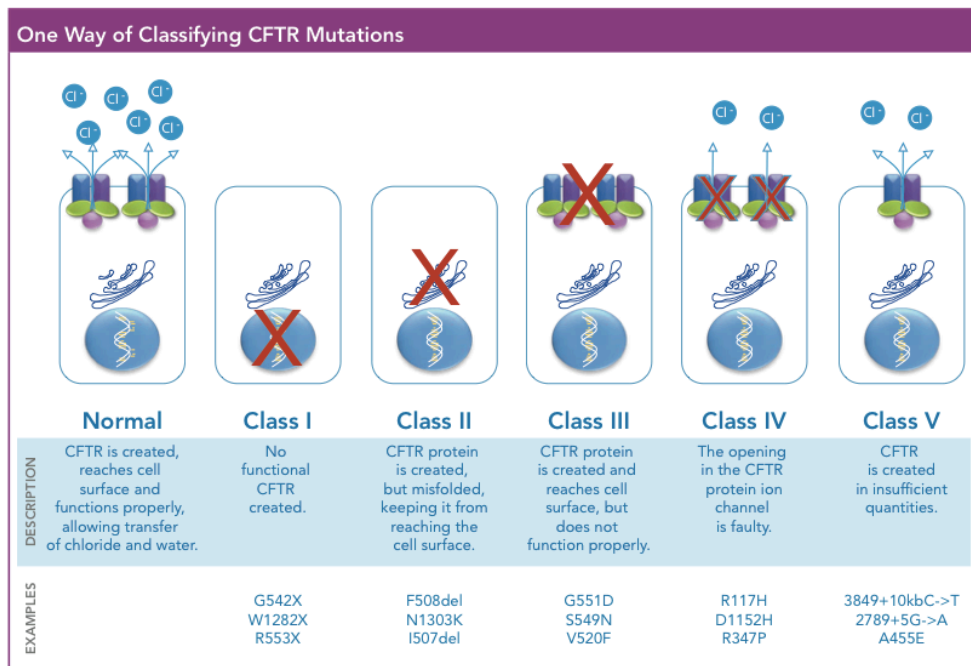


Figure 5. Classification simplifiée des principales mutations selon le niveau d'altération de la protéine CFTR.
Source : Rapport 2014 de la Cystic Fibrosis Foundation

Les classes 4 et 5 s'accompagnent d'une activité résiduelle du canal contrairement aux trois premières classes de mutations, plus délétères. Malgré cette classification, les études n'ont à ce jour pas démontré de corrélation solide entre génotype et phénotype, il est donc difficile d'émettre un pronostic sur la gravité de la maladie à partir des mutations identifiées (5). Ceci suggère l'intervention d'autres gènes régulateurs et une physiopathologie plus complexe ne se limitant pas au dysfonctionnement de la protéine CFTR. Une étude récente a montré qu'en l'absence de mutation connue du gène CFTR, la fumée de cigarette pouvait induire un dysfonctionnement acquis de la protéine CFTR au niveau des voies aériennes mais également en extrapulmonaire avec une symptomatologie s'apparentant à une mucoviscidose « peu sévère » (6). Cette observation souligne les interactions entre les facteurs environnementaux et la génétique, et soutient la mise en place des règles d'hygiène de vie pour les patients, notamment l'absence de tabagisme actif ou passif.

1.4. Manifestations cliniques

L'anomalie de fonctionnement de la protéine CFTR s'exprime principalement au niveau du tube digestif, des voies respiratoires, des glandes sudoripares et du tractus génital. D'un

patient à l'autre, on observe une grande diversité d'expression clinique, tant pour l'âge d'apparition des premiers symptômes que pour la sévérité de l'évolution. La sévérité de l'atteinte respiratoire conditionne le pronostic vital dans la majorité des cas.

a. Atteinte respiratoire

L'atteinte respiratoire est responsable d'environ **90% de la morbi-mortalité** dans la mucoviscidose (7). Il existe une destruction progressive du parenchyme pulmonaire aboutissant à l'apparition de **bronchectasies** et à terme à une insuffisance respiratoire.

L'intrication des mécanismes sous-jacents à l'apparition de la maladie pulmonaire est encore incomplètement élucidée. Une représentation classique de la formation des bronchectasies est celle d'un cercle vicieux entre **obstruction bronchique, infection, et inflammation**, mais il est difficile de savoir quel est l'élément initiateur.

Le dysfonctionnement de la protéine CFTR au niveau des cellules épithéliales respiratoires module les mouvements ioniques, ce qui entraîne une diminution du pH et une déshydratation du mucus qui perd ses propriétés rhéologiques. Il en résulte une diminution de la clairance mucociliaire, une obstruction des voies aériennes distales et une prédisposition aux infections respiratoires (8).

Grâce à l'étude de lavages broncho-alvéolaires, il a été mis en évidence une réaction inflammatoire importante au niveau des voies aériennes chez les nouveaux-nés porteurs de la mucoviscidose, alors même que les résultats microbiologiques pouvaient être négatifs (9), suggérant donc que l'inflammation préexiste avant même les premières infections respiratoires. D'autres auteurs ont montré au contraire que les infections amorcent et soutiennent le processus d'inflammation (10). Quoiqu'il en soit, cette réaction inflammatoire chronique entraîne une destruction progressive du tractus respiratoire.

L'épithélium lésé augmente l'adhérence de bactéries, les infections favorisant elles-mêmes l'inflammation. Ce cercle vicieux aboutit à la destruction progressive des bronches et du parenchyme pulmonaire et à l'altération des échanges gazeux.

La colonisation bactérienne respiratoire survient très tôt dans l'histoire naturelle de la maladie. Les premiers germes en cause sont *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae*. Le plus souvent, ils précèdent de quelques mois à plusieurs années la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*.

Les symptômes respiratoires fréquemment retrouvés sont la toux, les expectorations et la survenue d'une gêne respiratoire. Les symptômes sont majorés lors des épisodes d'exacerbations (survenue d'un épisode aigu de détérioration clinique sur un état stable).

Ces dernières sont associées à une augmentation de la morbidité, de la mortalité, et à une diminution de la qualité de vie.

L'aspergillose bronchopulmonaire allergique est une des causes d'exacerbation dans la mucoviscidose. Le pneumothorax, les hémoptysies, l'asthme et la survenue d'une insuffisance respiratoire chronique complètent le tableau des complications respiratoires.

b. Atteinte digestive

A l'instar de ce qui est observé au niveau du parenchyme pulmonaire, les sécrétions muqueuses des organes abdominaux deviennent trop visqueuses et obstruent les canaux ce qui peut conduire à la destruction des parenchymes en amont.

- **L'insuffisance pancréatique exocrine** concerne près de 82% des patients en France (1). Elle engendre une malabsorption des aliments, responsable de carences alimentaires et d'un retard de croissance. Du fait de la malabsorption des lipides, une carence en vitamines liposolubles (A, D, E et K) et en acides gras essentiels est rapidement observée.

- **L'iléus méconial** est la manifestation la plus précoce de la mucoviscidose, présent chez 10 à 15% des nouveau-nés (11). Il est quasi pathognomique de la mucoviscidose.

- **Le syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID)** est un équivalent d'iléus méconial tardif. Il est en rapport avec des épisodes d'occlusion ou sub-occlusion de l'intestin à distance de la période néonatale.

- **Le reflux gastro-œsophagien** est observé dans 16% des cas (1).

- Une accumulation de sécrétions visqueuses à l'intérieur des canaux biliaires peut aboutir à la survenue d'une **cirrhose biliaire**.

c. Manifestations génitales

Une **infertilité masculine** est présente dans 98% des cas et est de type obstructif. La spermatogenèse est normale, mais les canaux déférents sont absents ou atrophiés. Des fécondations in vitro peuvent être proposées.

Il n'y a pas d'anomalie morphologique de l'appareil génital féminin. La fertilité est néanmoins diminuée en raison de modifications de la glaire cervicale qui est épaissie.

d. Autres atteintes

La mucoviscidose est une maladie polyviscérale. De nombreuses autres atteintes peuvent être observées :

- **Un diabète** insulino-dépendant peut apparaître dans l'évolution de la maladie lorsque la fibrose pancréatique s'étend aux îlots de Langerhans.
- **L'atteinte ORL** (oto-rhino-laryngologique) est quasi constante : polypose nasale, sinusite chronique.
- **L'ostéoporose** est fréquente, d'évolution silencieuse jusqu'à l'apparition de fractures. La diminution de la densité minérale osseuse est d'autant plus importante que la pathologie est sévère et que l'index de masse corporelle est faible.
- **Un retard de croissance et pubertaire** est fréquemment retrouvé.
- **Un syndrome dépressif** ne doit pas être méconnu.

e. Mucoviscidose et néoplasies

Chez les patients atteints de mucoviscidose, il existe un risque majoré de **cancers digestifs** (jonction œso-gastrique, voies biliaires, intestin grêle, colon, pancréas) en comparaison à la population générale (12). On note également une augmentation du risque de **cancer des testicules** et des **leucémies lymphoïdes**, mais une diminution en revanche du risque de mélanome (13).

1.5. Dépistage et diagnostic

Les circonstances du diagnostic peuvent être regroupées en trois cas de figure :

- diagnostic dans le cadre du dépistage néonatal systématique généralisé depuis 2002 ;
- diagnostic sur antécédents familiaux (test de la sueur pour la fratrie d'un enfant atteint, ou diagnostic prénatal) ;

- diagnostic sur des signes cliniques évocateurs :
 - chez le fœtus : signes échographiques anténataux (hyperéchogénicité intestinale) ;
 - chez le nouveau-né : iléus méconial ;
 - chez le nourrisson et l'enfant plus âgé : manifestations respiratoires, troubles digestifs, hépatopathie, retard de croissance, etc ;
 - chez l'adulte : manifestations respiratoires, ORL (polypose naso-sinusienne), digestives (pancréatite), troubles de la fertilité ;

a. Dépistage prénatal (DPN)

Le DPN est réservé aux couples à risque, présentant un antécédent d'enfant atteint, ou en cas de signes échographiques anténataux. Le dossier est discuté dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN). Un prélèvement ovulaire peut être réalisé à partir de 12 semaines d'aménorrhée pour recherche de mutations du gène CFTR. Un diagnostic anténatal de mucoviscidose peut motiver une demande d'interruption médicale de grossesse, au titre de « maladie d'une particulière gravité et incurable au moment du diagnostic ».

b. Dépistage néonatal

Ce dépistage est réalisé en même temps que celui de la phénylcétonurie, de l'hypothyroïdie, de l'hyperplasie des surrénales et de la drépanocytose, après information et accord des parents. Le dépistage néonatal a été généralisé sur l'ensemble du territoire français en 2002. Aux Etats-Unis, le dépistage systématique a été instauré depuis 2010. Des études longitudinales ont en effet montré qu'une prise en charge dès la période néonatale était associée à une amélioration de la survie et à un meilleur pronostic respiratoire et nutritionnel à long terme. Il est en effet maintenant clairement établi que l'atteinte respiratoire se constitue dès les premiers mois de vie de façon infra-symptomatique (14)(15)(16).

Le dépistage néonatal est fondé sur la détection le troisième jour suivant la naissance de la **trypsine immunoréactive (TIR)**, protéine dont le taux sérique est plus important en cas d'anomalie pancréatique pendant la vie fœtale et les premiers mois de vie. Son dosage permet de repérer de 95 à 98 % des nouveaux-nés atteints de mucoviscidose ; toutefois, la spécificité

insuffisante du dosage de la TIR explique la nécessité du couplage à l'analyse moléculaire. Le seuil de positivité retenu est de 60 µg/L.

Après **recherche des principales mutations du gène CFTR** (F508del et une trentaine d'autres), le nouveau-né et ses parents sont convoqués dans un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) pour une confirmation du diagnostic reposant sur l'évaluation clinique et un **test de la sueur positif**, ainsi que pour la mise en place du traitement et du suivi le cas échéant.

En routine, seules les 30 mutations le plus fréquemment en cause dans la population sont recherchées. L'identification des autres est possible, mais peut prendre beaucoup de temps. C'est pourquoi l'absence de mutation retrouvée lors du test génétique n'exclut pas le diagnostic de mucoviscidose.

Depuis le développement de thérapeutiques ciblées telles que les modulateurs, la recherche des mutations présente un intérêt croissant.

Principe du test à la sueur

La transpiration par iontophorèse transcutanée est provoquée en faisant passer pendant environ cinq minutes un courant de très faible intensité au travers d'une compresse imprégnée de pilocarpine, posée sur l'avant-bras (17). La sueur produite est recueillie au moyen d'un papier filtre puis la concentration en chlore est mesurée. Une valeur de 60mmol/L confirme le diagnostic de mucoviscidose.

Il convient de réaliser ce test même si les mutations ont été retrouvées puisqu'il sert également d'indicateur de l'efficacité des traitements modulateurs de la protéine CFTR.

c. Découverte plus tardive

Avant la mise en place du dépistage néonatal systématique, le contexte le plus fréquent du diagnostic reposait sur des signes d'appel cliniques (diarrhée grasseuse, encombrement et/ou infections récidivantes des voies respiratoires), et était confirmé par le test à la sueur et l'analyse moléculaire du gène *CFTR*. Cette situation est moins fréquente désormais mais représente encore plus d'un tiers des cas en France (1).

1.6. Prise en charge et suivi

a. Généralités

Des **Centres hospitaliers de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose (CRCM)** ont été créés en 2002. Au nombre de 45, ces centres de soins pluridisciplinaires (infirmier, kinésithérapeute, diététicien, assistant social, psychologue, pharmacien, microbiologiste, pneumologue, pédiatre) et spécialisés ont pour missions d'accueillir et de soigner les patients atteints de cette maladie. Ils permettent de standardiser et d'homogénéiser les prises en charge de ces patients (liste des centres disponibles sur www.vaincrelamuco.org).

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge du patient sont effectués dans ces CRCM.

Les objectifs de la prise en charge

- Améliorer la fonction respiratoire ou ralentir sa dégradation, prévenir et traiter les exacerbations.
- Identifier et traiter précocement les colonisations et infections broncho-pulmonaires.
- Maintenir un état nutritionnel optimal.
- Eduquer le patient et/ou les parents.
- Prévenir, dépister et traiter précocement les complications hépatiques, intestinales, pancréatiques, rénales, ORL, les troubles de la statique rachidienne.
- Assurer la prise en charge psychologique.
- Améliorer la qualité de vie.

b. Traitement des principales manifestations

La prise en charge est essentiellement symptomatique.

La prise en charge respiratoire est au premier plan et concerne une grande majorité de malades. Elle associe :

- la kinésithérapie respiratoire quotidienne adaptée, mise en route dès le diagnostic, destinée à augmenter la clairance mucociliaire,
- l'aérosolthérapie (mucolytiques tel que la RhDNase (déoxyribonucléase 1 recombinante humaine), bronchodilatateurs, antibiotiques, corticoïdes),

- les corticoïdes par voie orale,
- le sérum salé hypertonique,
- l'oxygénothérapie de longue durée, la ventilation non invasive en cas d'insuffisance respiratoire chronique.

Un recours à la transplantation pulmonaire est parfois nécessaire, en cas d'insuffisance respiratoire chronique terminale. Cette technique est de plus en plus pratiquée en France avec 94 greffes comptabilisées en 2013 contre 33 en 2003 (1).

Les prises en charge **anti-infectieuse** (vaccination, antibiothérapie), **digestive** (opothérapie pancréatique...), et **nutritionnelle** sont fondamentales.

c. Autres mesures :

- L'éducation thérapeutique est capitale, réalisée par tous les intervenants du CRCM et les professionnels libéraux.
- La surveillance de l'observance, en particulier à l'adolescence, est essentielle.
- La prise en charge psychologique et sociale du patient et de sa famille est d'une grande importance. L'aide d'associations de malades est précieuse (ex : Vaincre la Mucoviscidose).
- La maladie est prise en charge à 100% par la sécurité sociale (affection longue durée n°18).

d. Perspectives thérapeutiques

D'importants progrès ont été faits sur les thérapies protéiques agissant sur l'origine moléculaire de la maladie, faisant espérer une transition prochaine du traitement purement symptomatique vers un **traitement curatif**. L'**Ivacaftor** (développé sous le nom de VX-770) est un potentialisateur de la protéine CFTR, permettant de stimuler l'ouverture du canal (18). Il a démontré son efficacité chez les patients porteurs de la mutation **G551D** (mutation dite « gating », classe 3), notamment en termes d'amélioration du VEMS (Volume Expiratoire Maximal au cours de la première Seconde) à court et moyen termes (19)(20). L'Ivacaftor a reçu une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis, ainsi qu'en France et dans certains pays de l'Union Européenne, pour les patients de six ans et plus, atteints de mucoviscidose

avec mutation G551D. Il est à noter cependant que cette mutation n'est présente que dans 4 à 5 % des cas. L'éligibilité pour l'accès à ce traitement a été récemment étendue aux patients présentant au moins une parmi huit autres mutations de même type que la mutation G551D.

L'association de **Ivacaftor et du Lumacaftor**, correcteur de CFTR permettant d'augmenter le nombre de canaux chlore à la surface des cellules, s'est montrée quant à elle bénéfique chez les patients homozygotes pour la mutation DeltaF508, avec une augmentation du VEMS et une diminution du taux d'exacerbation (21).

e. Suivi

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour la Mucoviscidose a été élaboré par la Haute Autorité de Santé (HAS), en collaboration avec des professionnels issus des Centres de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose (CRCM), en application des dispositions du plan national maladies rares 2005-2008.

Il cible l'ensemble des prestations qui apparaissent justifiées pour la prise en charge d'un malade, lors d'un suivi au CRCM et en ambulatoire.

La fréquence des visites dépend de l'âge du patient mais également de la sévérité de la maladie. Le suivi au CRCM doit être régulier (une fois par mois les 6 premiers mois, tous les 2 mois jusqu'à 1 an, puis tous les 2 à 3 mois), avec au minimum une consultation trimestrielle et un bilan annuel complet en hospitalisation de jour ou de courte durée (22)(23). Durant la visite trimestrielle sont recueillis les constantes, les symptômes respiratoires, et sont réalisées une spirométrie et la mise en culture des expectorations. Tous les ans, les malades bénéficient **d'épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)** complètes. Les seuls actes techniques d'imagerie recommandés annuellement à titre systématique sont la **radiographie thoracique** (face et profil) et l'**échographie abdominale**.

Le scanner n'est donc pas considéré comme systématique, et doit être effectué « **selon le contexte** » d'après les recommandations (cf. [Annexe 1](#)).

Evaluation fonctionnelle :

Les épreuves fonctionnelles respiratoires permettent de caractériser un trouble ventilatoire (obstructif, restrictif ou mixte), et de surveiller l'évolution naturelle ou sous traitement des principales pathologies respiratoires. Elles comprennent notamment l'étude des volumes et

des débits qui sont exprimés en valeurs absolues et en pourcentage des valeurs théoriques établies à partir de cohortes de sujets sains ayant les mêmes caractéristiques anthropométriques (âge, sexe, taille).

Dans le cadre de la mucoviscidose, les EFR retrouvent un trouble obstructif, souvent associé à une distension pulmonaire. A terme, il existe une évolution vers un trouble mixte.

Evaluation structurale :

L'atteinte structurale des voies aériennes et du parenchyme est au mieux étudiée en scanner. Selon une étude menée par Helbich et al., les caractéristiques retrouvées par ordre de fréquence décroissant et tous âges confondus (5) sont :

- des **bronchectasies** (80% des cas),
- un **épaississement des parois bronchiques** (76%),
- une **mosaïque de perfusion** (61%),
- des **impactions mucoïdes** (51%),
- des **atélectasies** (29%),
- de l'**emphysème** (25%),
- des **sacculations** (20%),
- des **bulles** (13%)

Sont également retrouvés des **foyers de condensation** et des **abcès**.

Lors de la réalisation d'acquisitions en inspiration et en expiration, **un trappage aérique** est mis en évidence chez de nombreux patients (63% des patients de 6 à 10 ans dans une étude menée par Brody et al. (24)).

Dans le sous-groupe des enfants de moins de six ans, les caractéristiques les plus souvent retrouvées sont la mosaïque de perfusion (50%), suivie de l'épaississement des parois bronchiques (40%) (5).

Il est important de noter que la réalisation des EFR, qui nécessite une participation active de la part des patients, est rarement possible avant l'âge de 6 ans (25).

Or, des études autopsiques menées dans les années 1940 (14), corroborées par des études plus récentes portant sur l'imagerie en coupe, ont montré une forte prévalence des lésions pulmonaires dès les premiers mois de vie, avec présence de trappage aérique, de bronchectasies (16), d'épaississement des parois bronchiques, d'impactions mucoïdes ainsi que de défauts perfusionnels (85% dans la première année de vie) (15).

De plus, les EFR sont peu sensibles, tout comme la radiographie thoracique, pour la détection des modifications pulmonaires débutantes ou régionales (26). Plusieurs auteurs ont mis en évidence des anomalies structurales scannographiques significatives chez des enfants présentant une fonction pulmonaire normale et une progression de ces altérations structurales alors même que les EFR pouvaient rester inchangées (27)(24).

Pour ces raisons, certains centres ont choisi de réaliser un scanner thoracique lors du bilan initial de la mucoviscidose, et de nombreux centres réalisent un suivi scannographique régulier (bisannuel le plus souvent) en dépit des recommandations françaises et européennes (23).

Les EFR et le scanner sont ainsi fréquemment effectués en parallèle car ils reflètent des aspects différents de la pathologie et sont complémentaires pour déterminer avec précision l'état de la maladie pulmonaire (28).

Par ailleurs, de nombreux autres examens sont réalisés dans le suivi (bilan sanguin exhaustif, élastase fécale, absorptiométrie biphotonique...).

2. Imagerie dans le suivi des patients atteints de mucoviscidose

2.1. Radiographie standard

a. Principaux scores de sévérité

De nombreux scores radiographiques ont été développés pour évaluer la sévérité de l'atteinte respiratoire de la mucoviscidose. Les plus utilisés sont les scores de **Shwachman-Kulczycki**, le score de **Chrispin-Norman**, le score de **Chrispin-Norman modifié**, le score de **Brasfield** (ou Birmingham), le score de **Wisconsin** et le **Northern score**. Tous ces scores présentent une faible variabilité interobservateur, et une bonne corrélation avec les épreuves fonctionnelles respiratoires ainsi qu'avec le taux d'exacerbation (29).

Dans notre centre, le score de **Brasfield** est le plus utilisé. Il a été élaboré en 1980 et repose sur cinq items (piégeage de l'air, opacités linéaires, opacités nodulaires et kystiques, lésions étendues, gravité générale) (30) (cf. [Tableau 1](#)).

Category No., Name	Definition	Scoring (No. Demerits)
I, Air trapping	Generalized pulmonary overdistention as sternal bowing, depression of the diaphragm, and/or thoracic kyphosis	0 = absent; 1-4 for increasing severity (4, most severe)
II, Linear markings	Line densities due to prominence of bronchi as parallel line densities, sometimes branching, or as "end-on" circular densities with thickening of bronchial wall	0 = absent; 1-4 for increasing severity (4, most severe)
III, Nodular cystic lesions	Multiple discrete small rounded densities, 0.5 cm or larger, with either radiopaque or radiolucent centers (does not refer to irregular linear markings); <i>confluent nodules not classified as large lesions</i>	0 = absent; 1, 2, 3, or 4 for involvement of 1, 2, 3, or 4 quadrants
IV, Large lesions	Segmental or lobar atelectasis or consolidation; includes acute pneumonia	0 = absent; 3 if segmental or lobar; 5 if large lesions
V, General severity	Impression of overall severity of changes on radiograph	0 = normal; 1-4 for increasing severity of abnormalities; only cardiac enlargement or pneumothorax require 5
Total possible score		25

Tableau 1. Score de Brasfield. *Source : Brasfield D, Hicks G, Soong S, Peters J, Tiller R. Evaluation of scoring system of the chest radiograph in cystic fibrosis: a collaborative study. AJR Am J Roentgenol. juin 1980;134(6):1195-8*

b. Avantages et limites de la technique

Rappelons que la réalisation d'une radiographie thoracique annuelle est recommandée par les différentes institutions à travers le monde (la Cystic Fibrosis Foundation (CFF), l'ECFS,...). La radiographie thoracique est effectivement un examen **accessible, peu coûteux, et peu irradiant**, avec une bonne reproductibilité interobservateur des différents scores existants (29).

En revanche, sa **sensibilité** est inférieure à celle du scanner en particulier dans la détection des bronchectasies et des impactions mucoïdes (31), deux caractéristiques fondamentales retrouvées dans la mucoviscidose. Sa **spécificité** est également faible : le score de Brasfield en fait la preuve en employant des termes assez **imprécis et subjectifs**. Le terme de « lésion nodulaire kystique » est notamment utilisé pour décrire deux entités bien distinctes que sont les bronchectasies et les impactions mucoïdes.

La distribution des anomalies est également souvent difficile à préciser du fait de la superposition des différentes structures anatomiques situées dans le trajet des rayons X.

Même si le scanner semble supplanter la radiographie standard pour le suivi bisannuel dans de nombreux centres, cette dernière modalité reste utile pour le suivi annuel et lors de chaque événement intercurrent afin d'identifier des complications telles qu'un pneumothorax ou une pneumopathie.

2.2. Tomodensitométrie

a. Principaux scores de sévérité

Grâce à ses très bonnes résolutions spatiale et en contraste, le scanner thoracique est rapidement devenu le gold standard pour l'évaluation de nombreuses pathologies pulmonaires. Dans le cadre de la mucoviscidose, plusieurs scores ont été élaborés pour pouvoir côter, de façon **objective**, la sévérité et l'extension de la maladie, en incorporant toutes les modifications structurales visibles en scanner.

Le score de **Bhalla**, utilisé dans notre centre, est l'un des premiers à avoir été conçu (31). Il est calculé en additionnant (cf. [Annexe 2](#)) :

- 5 items portant sur l'atteinte des voies aériennes :
 - Présence et sévérité des broncheectasies
 - Extension des broncheectasies
 - Extension des impactions mucoïdes
 - Générations de bronches atteintes par les impactions mucoïdes ou les broncheectasies
 - Epaissement péribronchique
- et 4 items portant sur l'atteinte parenchymateuse :
 - Abscès et/ou sacculations
 - Emphysème
 - Atélectasies et/ou foyers de condensation
 - Bulles

L'équipe Nord Américaine menée par **Brody** a également travaillé sur le sujet, et a élaboré un score scannographique reposant sur 5 sous-scores devant être appliqués à chaque lobe pulmonaire. Les sous-scores concernent les broncheectasies, les impactions mucoïdes, l'épaississement péribronchique, les anomalies paranchymateuses (opacités, verre dépoli, abcès et kystes), et l'hyperinflation (24)(32).

Ce score est performant et reproductible mais assez difficile à mettre en place en pratique clinique courante, nécessitant la réalisation de plusieurs calculs (le score global s'étend théoriquement de 0 à 243 points) (cf. [Annexe 3](#)).

L'équipe d'**Helbich**, largement inspirée du travail de Bhalla, a établi un nouveau score fondé sur 10 items, en ajoutant aux 9 items déjà présents dans le score de Bhalla, celui de **mosaïque de perfusion**, définie par une ou plusieurs zones de diminution de l'atténuation avec une

pauvreté relative en vaisseaux (5). Des scores de 0 à 3 points sont alloués à sept de ces items, et de 0 à 2 points à trois d'entre eux. Le score global porte donc sur 27 (Tableau 2).

Le score global est corrélé de façon significative ainsi que tous ces items individuellement à la fonction respiratoire des patients et à l'état clinique.

Criteria of Cystic Fibrosis CT Scoring System				
Category	Score			
	0	1	2	3
Severity of bronchiectasis	Absent	Mild (luminal diameter slightly greater than diameter of adjacent blood vessel)	Moderate (lumen two to three times the diameter of the vessel)	Severe (lumen more than three times the diameter of the vessel)
Severity of peribronchial wall thickening	Absent	Mild (wall thickness equal to diameter of adjacent vessel)	Moderate (wall thickness greater than and up to twice the diameter of adjacent vessel)	Severe (wall thickness more than two times the diameter of adjacent vessel)
Extent of bronchiectasis*	Absent	1-5	6-9	More than 9
Extent of mucous plugging*	Absent	1-5	6-9	More than 9
Extent of sacculations or abscesses*	Absent	1-5	6-9	More than 9
Generations of bronchial divisions involved (bronchiectasis or plugging)	Absent	Up to the fourth generation	Up to the fifth generation	Up to the sixth generation and distal
Severity of bullae	Absent	Unilateral (not more than 4)	Bilateral (not more than 4)	More than 4
Severity of emphysema*	Absent	1-5	More than 5	NA†
Severity of mosaic perfusion*	Absent	1-5	More than 5	NA†
Severity of collapse or consolidation	Absent	Subsegmental	Segmental or lobar	NA†

* Numbers are the number of bronchopulmonary segments.
† NA = not applicable.

Tableau 2. Score de Helbich. Source : Helbich TH, Heinz-Peer G, Eichler I, Wunderbaldinger P, Götz M, Wojnarowski C, et al. Cystic fibrosis: CT assessment of lung involvement in children and adults. Radiology. nov 1999;213(2):537-44

Ces différents scores sont reproductibles, et tous trois corrélés aux paramètres des EFR (33).

Dans le cadre de notre étude, nous avons choisi de recourir au score **d'Helbich**. L'ajout d'un item supplémentaire par rapport au score de Bhalla ne nous a pas semblé augmenter la complexité de l'évaluation. De plus, l'appréciation de la **mosaïque de perfusion** nous apparaissait pertinente tant par sa fréquence de survenue que par sa précocité d'apparition (retrouvée dans 50% des cas chez les moins de 6 ans) (5). Rappelons qu'une détection précoce des anomalies permet de mettre en place un traitement adapté le plus tôt possible et de réduire potentiellement la sévérité de la maladie.

b. Avantages et limites de la technique

Avantages de la TDM :

- Le scanner bénéficie d'une excellente **résolution spatiale**, inférieure au millimètre, ainsi que d'un **contraste** important entre l'air et le parenchyme pulmonaire, permettant d'obtenir des images de qualité.
- Dans le cas de la mucoviscidose, le scanner remplit toutes les caractéristiques nécessaires pour pouvoir être utilisé comme outil de mesure en pratique clinique comme dans les essais cliniques (34) :
 - Premièrement, il reflète **la présence** de la maladie. Il permet en effet de visualiser un important spectre d'entités précises et pertinentes cliniquement : impactions mucoïdes, bronchectasies, emphysème, épaississement péribronchique (35)(31). En particulier, il fournit, contrairement à la radiographie standard, une analyse précise des impactions mucoïdes et des bronchectasies, qui correspondent à deux processus physiopathologiques distincts (31). En outre, **la sévérité et l'extension** des altérations structurales peuvent être définies avec précision par cette imagerie en coupes, du fait notamment de l'absence de superposition des différentes structures à l'inverse de la radiographie thoracique.
 - Deuxièmement, les changements dans les scores scannographiques sont étroitement **liés aux modifications de l'état clinique**, notamment à la qualité de vie et à la survie, au taux d'exacerbation (36), mais également à d'autres paramètres comme la spirométrie (notamment le VEMS), et les paramètres inflammatoires. Lorsqu'une exacerbation est traitée efficacement, les scores s'améliorent rapidement avec l'état clinique (37).
 - Troisièmement, les scores scannographiques utilisés et précédemment cités sont **fiables et reproductibles** (33). La technique scannographique est également reproductible dans la plupart des centres.
- De plus, comme nous l'avons vu précédemment, le scanner est l'outil le plus sensible pour détecter les **maladies précoces et régionales** (16)(26). Il est notamment plus sensible que la spirométrie pour détecter et monitorer la **progression** de la maladie (27)(24).
- La visualisation des lésions dans les différents plans de l'espace est rendue possible grâce aux logiciels de **reconstructions multiplanaires**.
- L'**acquisition est rapide**, d'une durée de quelques secondes.

Limites de la TDM :

- L'acquisition scannographique se fait le plus souvent en apnée et en inspiration, le patient étant guidé par l'opérateur ou par la machine. Cette procédure peut être compromise en cas de défaut de compréhension des consignes notamment chez le petit enfant ou le patient âgé, en cas de dyspnée ou de quintes de toux.
- Le forfait technique pour un scanner thoracique est environ 3 fois supérieur à celui de la radiographie thoracique, cependant les coûts en terme de santé publique sont difficiles à évaluer au vu des bénéfices qu'il procure.
- Chez de jeunes enfants, la réalisation d'une sédation ou d'une anesthésie est parfois nécessaire. Le taux d'effets secondaires est faible mais ne peut être négligé (38). L'avantage cependant de la sédation est de pouvoir contrôler les volumes pulmonaires.
- Enfin, la limite principale de la tomodensitométrie nous semble être **l'irradiation**.

Les enfants sont particulièrement à risque puisque leurs organes présentent une radiosensibilité élevée. De plus, les enfants ont une espérance de vie plus importante et de fait plus de temps pour manifester les effets oncogéniques d'une irradiation précoce. Brenner et al. estiment ainsi que les risques de décès par cancer liés à l'irradiation sont nettement plus importants en population pédiatrique que chez les adultes (39). Sur 600 000 scanners (abdomen ou encéphale) réalisés annuellement aux Etats-Unis chez les moins de 15 ans, environ 500 décès des suites d'un cancer seraient en rapport avec cette exposition. Bien que ces risques absolus estimés semblent élevés, l'augmentation du taux de base de la mortalité par cancer reste très faible, puisque sur ces 600 000 enfants, environ 140 000 mourront en définitive d'un cancer. Les 500 décès supplémentaires en rapport avec le scanner ne représentent qu'une augmentation de 0,35%.

L'estimation du risque de cancer après exposition aux rayonnements ionisants (RI) s'appuie dans cette étude comme dans de nombreuses autres (40), sur les données épidémiologiques portant sur les **survivants des bombardements atomiques** au Japon en 1945 (41)(42). Ces dernières montrent une augmentation du taux de leucémie et de néoplasies solides dans les populations irradiées, le risque de cancer augmentant de façon linéaire avec l'augmentation de la dose. **Une relation linéaire sans seuil** est utilisée pour extrapoler ces résultats aux risques à faibles doses d'irradiation. Les doses reçues lors d'un examen scannographique sont toutefois nettement inférieures à celles reçues lors de ces catastrophes, et l'applicabilité de cette méthode a fait l'objet de nombreux débats (43). Cependant les organismes de protection radiologique préfèrent à ce jour se fier à ces données, seules des études épidémiologiques de

grande ampleur pouvant mettre en évidence un excès de risque significatif lors d'une exposition diagnostique (44) (45).

Plus récemment, de telles études de cohorte ont été menées et ont pu démontrer un lien direct entre cancer et irradiation :

- The International Nuclear WORKers Study (**INWORKS**) est une étude de cohorte portant sur plus de 300 000 travailleurs exposés aux RI. Les résultats, publiés en 2015 dans la revue Lancet, fournissent des preuves tangibles d'une association entre l'exposition prolongée aux rayonnements à faible dose et la mortalité par leucémie, avec un excès de risque relatif de mortalité par leucémie de 2,96 par Gray (46).

- L'association entre la dose d'irradiation et les tumeurs cérébrales et les leucémies a récemment été rapportée par Pearce et al. Ils ont démontré qu'une dose cumulée de 50mGy pourrait tripler le risque de développer une leucémie, et qu'une dose de 60 mGy triplerait le risque de tumeur cérébrale (47).

Les risques absolus obtenus par ces études de cohorte se situent dans le même ordre de grandeur que ceux obtenus après application de la relation linéaire sans seuil : ils sont significatifs mais restent faibles. Cependant, chez les patients porteurs d'une mucoviscidose, le suivi doit être régulier tout au long de la vie. Le cumul des doses d'irradiation pourrait donc rendre le risque de cancer radio-induit plus important à mesure que l'espérance de vie augmente, comme le démontrent de Jong et al. (48).

Par ailleurs, il a été observé ces dernières décennies, un accroissement de l'incidence de cataractes, mais également des troubles circulatoires chez des patients exposés à faibles doses (49). Il est toutefois difficile, le plus souvent, d'imputer la survenue de ces pathologies à une exposition aux RI, notamment en raison du manque de spécificité des maladies induites par les rayonnements, de la forte incidence spontanée de ces maladies dans la population générale âgée, et de la longue période de latence qui s'écoule entre l'exposition et la survenue de ces maladies (49).

Dans la plupart des cas, la **balance bénéfice-risque** reste en faveur de la réalisation de l'examen. Néanmoins les protocoles se doivent de tendre vers l'irradiation la plus faible possible tout en conservant une qualité d'image suffisante selon le **principe ALARA** (as low as reasonably achievable). Certains paramètres d'acquisition peuvent être modifiés (charge, voltage, pas de l'hélice...) et de nouvelles technologies sont utilisées (filtre papillon, modulation angulaire ou longitudinale de l'intensité, logiciels de reconstructions itératives...)

afin de diminuer les doses d'irradiation. Loeve et al. proposent un **protocole ultra-low dose** pour le suivi de la mucoviscidose avec une acquisition réalisée en fin d'expiration, correspondant à des doses d'environ 0.4mSv (soit environ 8 fois inférieure aux doses annuelles d'irradiation naturelle aux Etats-Unis) (50). Le protocole proposé par O'Connor et al., composés de 6 niveaux de coupes thoraciques uniquement, et avec des doses effectives se rapprochant de celles utilisées en radiographie standard (dose effective moyenne entre 0.14 et 0.19mSv) s'est montré approprié pour évaluer les broncheectasies dans une population pédiatrique (51). Cependant d'autres études sont nécessaires pour déterminer si ces protocoles à très faibles doses sont exploitables pour le suivi, pour détecter des anomalies régionales, précoces ou pour contrôler l'efficacité d'un traitement.

La nécessité de diminuer l'exposition aux rayonnements, a conduit également au développement de techniques d'imagerie alternatives non irradiantes comme **l'Imagerie par Résonance Magnétique**.

2.3. Imagerie par Résonance Magnétique

a. Séquences conventionnelles et innovations techniques à l'aide de temps d'écho ultra-court

L'application de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est reconnue depuis plusieurs années dans le domaine de **l'imagerie thoracique fonctionnelle**. En revanche, l'étude morphologique du parenchyme pulmonaire se confronte à des difficultés inhérentes à la technique : la très faible densité en proton du poumon, les mouvements cardiaques, vasculaires et respiratoires, et la décroissance rapide de la relaxation transverse due aux effets de susceptibilité magnétique (multiples interfaces air/tissu) rendent difficile l'obtention d'une image de qualité.

De nombreux auteurs ont toutefois montré une utilité clinique de **séquences conventionnelles** telles que la séquence VIBE (volumetric interpolated breath-hold examination) avant et après injection de produit de contraste, et la séquence HASTE (half-fourier acquired single-shot turbo spin-echo sequence) dans certaines maladies pulmonaires chroniques comme l'emphysème (52), la mucoviscidose (15)(53)(54), la sarcoïdose (55), et pour imager des foyers infectieux (56) ou encore des nodules pulmonaires.

Les séquences en pondération T2 (fast spin echo) sont utiles pour mettre en évidence les infiltrats, les épaissements inflammatoires des parois bronchiques, les impactions mucoïdes, et les structures liquidiennes (57).

Les séquences en pondération T1 (3D gradient écho) avant et après injection de produit de contraste permettent de visualiser les nodules, les masses, les foyers de condensation. Elles sont utiles également pour différencier certaines entités : dans la mucoviscidose notamment, l'épaississement inflammatoire des parois bronchiques rehaussé après injection peut être distingué des impactions mucoïdes non rehaussées.

Ces séquences conventionnelles présentent cependant une **faible résolution spatiale** limitant, dans le cadre de la mucoviscidose, les mesures des diamètres bronchiques, de l'épaississement pariétal, et la visualisation de l'arbre bronchique au-delà de la génération lobaire.

En outre, Wielpütz et al. pointent du doigt **le manque de signal** obtenu par ces séquences. Ils proposent le concept de « plus pathology », correspondant aux lésions pulmonaires aisément détectables en IRM, c'est-à-dire celles pour lesquelles il existe une augmentation des composantes solides ou liquides entraînant une majoration du rapport signal sur bruit (épaississement de paroi, impactions mucoïdes, nodules, foyers de condensation). Celles-ci sont à différencier des « minus pathology » qui sont en rapport avec une destruction des voies aériennes (bronchectasies) ou du parenchyme (emphysème, bulle), avec une hypoperfusion (aspect de mosaïque) ou encore avec une hyperinflation (trappage alvéolaire). Ces « minus » pathology sont difficiles à déceler puisque la diminution de la densité protonique ne conduit pas à une différence substantielle de signal en comparaison au parenchyme adjacent (57).

D'importants progrès ont été réalisés sur les séquences à **temps d'écho ultra court (UTE)**, permettant de recueillir rapidement le signal avant sa décroissance et améliorant ainsi la détection du signal pour les tissus à T2 court. Ainsi les séquences UTE, d'abord utilisées pour l'imagerie des tendons, des ligaments, des structures osseuses, et des dents ont rapidement été appliquées à l'imagerie pulmonaire (58).

Les séquences UTE permettent également de **diminuer les artéfacts de susceptibilité magnétique** en comparaison aux séquences écho de gradient ou écho de spin standards puisque le déphasage des spins entre l'excitation et l'acquisition est moins important que pour des séquences conventionnelles.

Grodzki est le premier à avoir présenté une séquence UTE hybride nommée **PETRA** (pour Pointwise Encoding Time Reduction with Radial Acquisition), permettant d'atteindre le plus

petit temps d'encodage sur une machine donnée, sans changement de logiciel. La périphérie de l'espace k est remplie par des semi-projections radiales, tandis que le centre de l'espace k est rempli point par point selon une grille Cartésienne (59) (cf. Figure 6). Avec cette méthode, des images 3D avec une résolution isotropique millimétrique peuvent être obtenues en moins de 3 minutes. Les avantages de cette séquence sont essentiellement montrés pour des tissus présentant un T2 court, inférieur à 1ms.

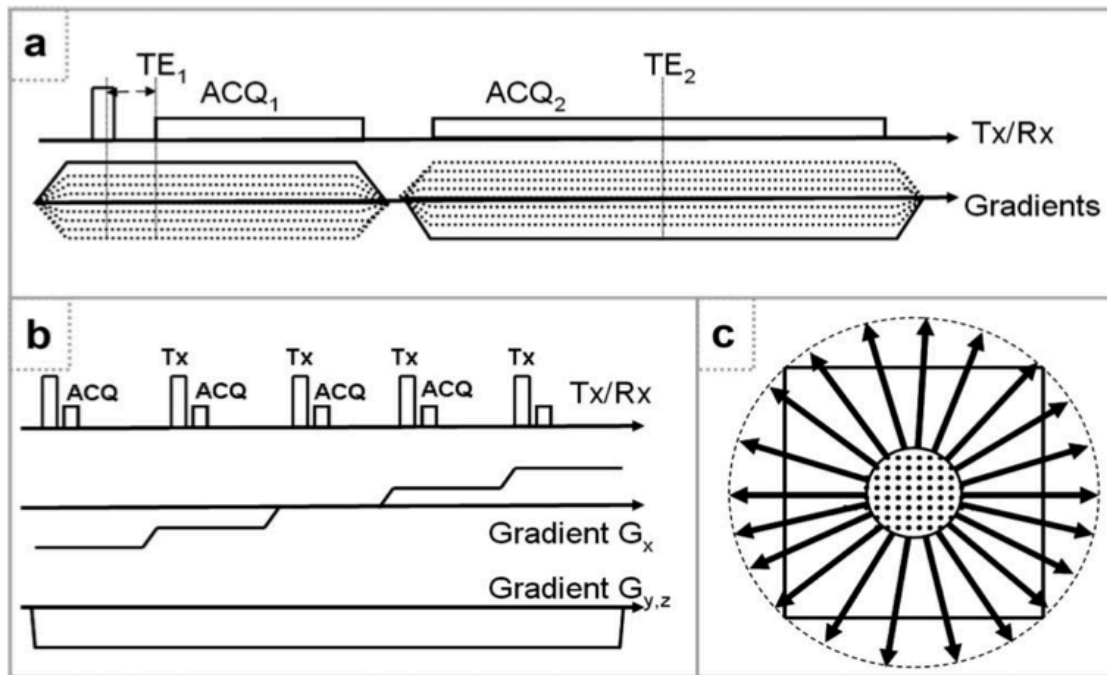


Figure 6. Séquence PETRA. **a** : diagramme de la composante radiale de la séquence. **b** : diagramme de la composante Cartésienne. **c** : schéma de l'acquisition complète de l'espace k . (Source : Grodzki DM, Jakob PM, Heismann B. *Ultrashort echo time imaging using pointwise encoding time reduction with radial acquisition (PETRA)*. *Magn Reson Med.* févr 2012;67(2):510-8.)

Dournes et al. ont démontré la faisabilité de cette séquence PETRA en imagerie pulmonaire chez des volontaires sains et trois patients atteints de mucoviscidose avec des rapports contraste sur bruit et signal sur bruit élevés (60). Cette séquence PETRA remplit l'ensemble des critères pour devenir une alternative concrète au scanner puisqu'elle permet une acquisition silencieuse, isotropique, submillimétrique en trois dimensions (3D), avec un signal suffisant au niveau du parenchyme pulmonaire. La visualisation de l'arbre bronchique est possible jusqu'à la sixième génération (cf. Figure 7).

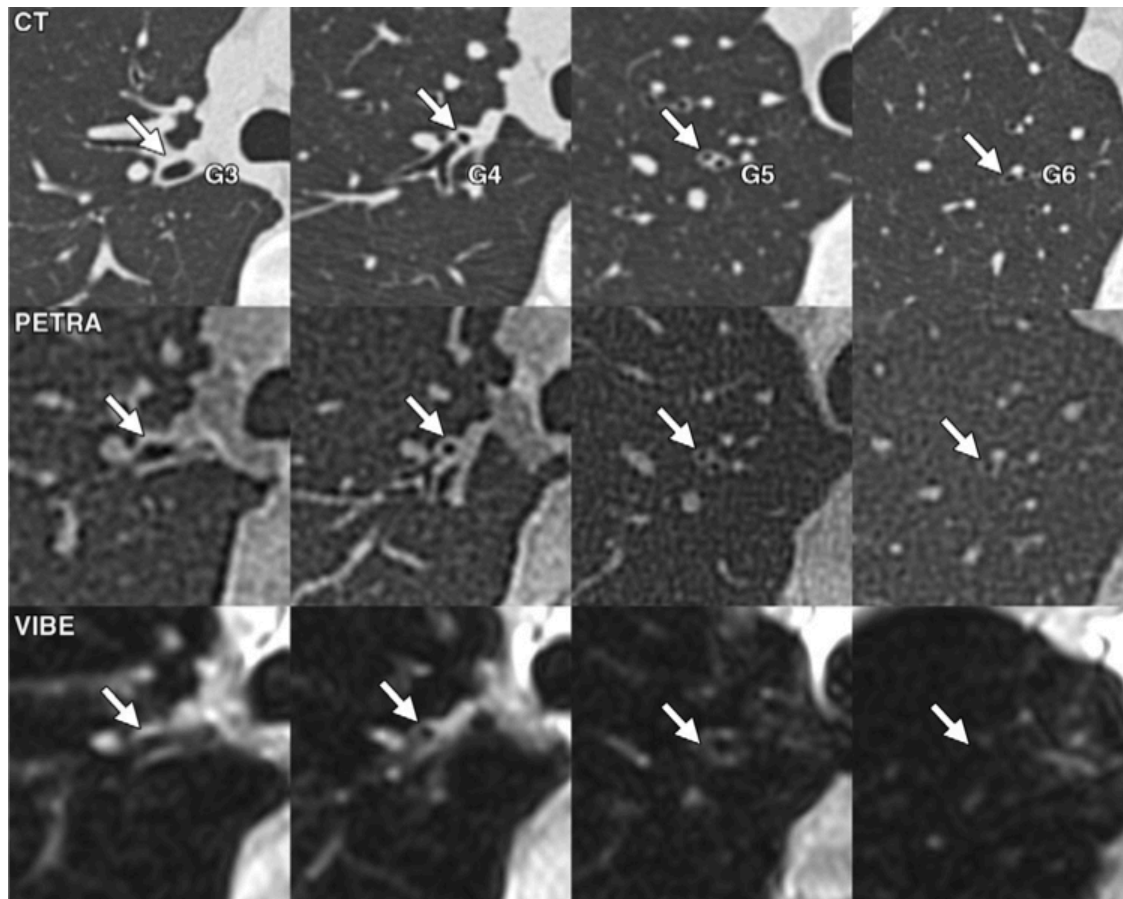


Figure 7. Coupes axiales en scanner et en IRM (séquence PETRA et VIBE) chez un volontaire sain de 33 ans. Les flèches désignent les bronches à chaque génération. En scanner et avec la séquence PETRA, les bronches sont visibles de la troisième à la sixième génération. Avec la séquence VIBE, les bronches sont uniquement visualisées jusqu'à la quatrième génération. (Source : Dournes G, Grodzki D, Macey J, Girodet P-O, Fayon M, Chateil J-F, et al. *Quiet Submillimeter MR Imaging of the Lung Is Feasible with a PETRA Sequence at 1.5 T. Radiology.* 13 mars 2015;141655).

L'acquisition s'effectue en respiration libre grâce à une synchronisation respiratoire et ne génère que peu d'artefacts de mouvements. Le temps d'acquisition est relativement long, variant de 3 à 10 minutes, en rapport notamment avec cette synchronisation respiratoire, mais les patients ne présentent pas l'inconfort auditif habituellement rapporté du fait du caractère silencieux de la séquence (61)(62). Cette donnée est intéressante pour la population pédiatrique pour laquelle la réalisation d'une IRM est parfois anxiogène. Un autre avantage, plus nettement apprécié par les enfants également, est l'absence de nécessité d'injection d'un produit de contraste et donc de la pose d'une perfusion avant la réalisation de l'examen.

Ainsi, l'objectif de notre étude présentée en deuxième partie était de confirmer les performances de la séquence PETRA chez un plus grand nombre de patients malades.

b. Principaux scores de sévérité

L'utilisation de protocoles IRM « conventionnels » (essentiellement VIBE, HASTE, avant et après injection), a amené les équipes de radiologues à développer des scores adaptés aux écueils de ces séquences, en particulier la **faible résolution spatiale** et le **manque de signal**.

Ainsi, Puderbach et al. ont d'abord proposé d'appliquer à l'IRM un score de **Helbich « modifié »** (63) :

- Une des modifications porte sur la distinction entre bronchectasies et impactions mucoïdes. En effet, dans ce score, les impactions bronchiolaires avec aspect de « tree-in-bud » sont scorées à la fois dans l'item « impaction mucoïde », mais également dans l'item « bronchectasie » (dans les scores de Bhalla et Helbich scanographiques, le « tree-in-bud » est classé dans « impaction mucoïde » uniquement).
- En revanche, ces auteurs mettent en avant la possibilité de discriminer la paroi de la lumière bronchique, à l'aide d'une injection de produit de contraste, notamment sur les bronches les plus impactées. Ceci n'est pas possible en TDM du fait d'un manque de contraste spontané entre ces deux éléments.

En 2012 un score IRM semi-quantitatif morpho-fonctionnel (64) est proposé par **Eichinger et al**, avec comme objectif une meilleure applicabilité clinique (cf. [Annexe 4](#)). Les items suivants sont évalués : bronchectasies/épaississement des parois bronchiques, impactions mucoïdes, abcès/sacculations, condensations, éléments additionnels (épanchement pleural ou péricardique, pneumothorax), et défauts perfusionnels. Le score global s'étend de 0 à 72.

Ce score permet également de contourner certaines difficultés techniques de l'IRM :

- La résolution spatiale étant moindre, les items « bronchectasies » et « épaississement des parois bronchiques » sont regroupés en un seul et même paramètre. Or, d'un point de vue physiopathologique, l'épaississement des parois bronchiques et les bronchectasies représentent deux aspects distincts de la maladie, et ne sont pas forcément associés. Il paraît donc justifié de considérer ces deux entités comme deux paramètres différents.
- Le manque de signal du parenchyme pulmonaire dû à la faible densité en proton ne permet pas de mettre en évidence de différence entre le parenchyme normal et les « minus pathology ». Ainsi, des entités telles que l'emphysème, la mosaïque, ou l'air trapping ne sont pas intégrées dans le score. Ce dernier point peut être considéré comme un désavantage par rapport au scanner puisque l'air trapping et la mosaïque représentent des signes précoces dans l'évolution de la mucoviscidose, et l'emphysème un signe de maladie chronique.

Néanmoins, ce score d'Eichinger est reproductible, assez facile et rapide à réaliser, et peut être utilisé sur un large spectre de sévérité de la maladie chez l'adulte comme chez l'enfant (64). Il apporte de plus des **informations fonctionnelles**, contrairement aux scores scannographiques, en étudiant les altérations de la perfusion pulmonaire.

Sileo et al., en comparant les deux scores, suggèrent d'utiliser celui **d'Eichinger**, qui apparaît plus facile à mettre en œuvre (54).

Dans notre étude, nous avons choisi d'utiliser le score **d'Helbich non modifié**, pour le scanner comme pour l'IRM, avec pour hypothèse que la séquence PETRA permettrait de remédier aux difficultés présentées par les séquences conventionnelles et qu'elle permettrait d'atteindre une qualité d'image proche ou équivalente à celle du scanner.

c. Avantages et limites de la technique

Avantages de l'IRM :

- L'avantage majeur de l'IRM nous paraît être **l'absence totale d'irradiation**, et comme nous l'avons souligné dans la partie précédente, au vu du risque oncogène potentiel des irradiations répétées, il existe une réelle nécessité de trouver des alternatives au scanner.
- Un autre attribut de l'IRM est sa capacité à réaliser une **étude fonctionnelle**. Elle peut mettre en évidence des altérations de la perfusion, de la ventilation et de l'hémodynamique pulmonaire (53). Dans la mucoviscidose, des défauts ventilatoires régionaux entraînent des modifications régionales de perfusion en rapport soit avec un réflexe de vasoconstriction hypoxique, soit avec une destruction tissulaire (65). Cette perfusion pourrait permettre de faire la différence entre modifications réversibles ou irréversibles, notamment chez l'enfant avant et après antibiothérapie (15).

Ces différentes modalités seront développées dans la quatrième partie.

- Grâce aux différentes pondérations disponibles, l'IRM permet d'obtenir une **caractérisation tissulaire**. Ainsi, les impactions mucoïdes sont bien visualisées en IRM même au sein des dernières générations bronchiques puisque leur contenu liquidien apparaît en hypersignal T2 (66). D'autre part, un hypersignal T2 des parois bronchiques correspond à de l'œdème, potentiellement en rapport avec une inflammation active. Un rehaussement des

ces parois épaissies après injection est relié à l'activité inflammatoire ; ce phénomène ne peut être observé en scanner. Nous verrons également dans la quatrième partie ce que peut apporter cette caractérisation tissulaire dans le cas particulier de l'Aspergillose Bronchopulmonaire Allergique (ABPA).

Limites de l'IRM :

- La **résolution spatiale** avec les séquences conventionnelles est moindre qu'avec le scanner. De ce fait, des processus physiopathologiques distincts tels que les broncheectasies, l'épaississement des parois et les impactions mucoïdes ne sont pas toujours discernables, ce qui est un défaut partagé avec la radiographie standard. Cependant, selon certaines études, l'IRM serait comparable au scanner pour la détection de la plupart des modifications structurales dans la mucoviscidose (63)(58).
- Comme nous l'avons vu précédemment, le **manque de signal** des séquences conventionnelles ne permet pas de détecter les « minus pathology ».
- Les **temps d'acquisition sont longs** pouvant atteindre 30 minutes.
- En terme d'**accessibilité**, l'IRM reste moins disponible que le scanner, avec un parc d'IRM en 2015 d'environ 750 machines, soit un taux d'équipement national en métropole d'environ 11,9 IRM par million d'habitants. Les délais d'attente sont longs, de plus de 30 jours.
- Les **coûts** (forfait technique) sont un peu plus élevés que pour le scanner, d'autant plus que des séquences avec injection de produit de contraste sont réalisées.
- De même que pour le scanner, la **sédation** est souvent nécessaire chez de jeunes enfants, avec les effets secondaires rares mais existants qu'elle impose.
- Certains protocoles nécessitent le recours à une **injection de produit de contraste** dont les potentiels effets secondaires ne doivent pas être négligés :
 - L'émergence d'une association entre l'injection de produits de contraste à base de chélates de gadolinium et la **fibrose néphrogénique systémique (NFS)** a amené en 2006 à un avertissement de la Food and Drug Administration (FDA) limitant l'utilisation de ces produits aux patients présentant un débit de filtration glomérulaire estimé supérieur à 30mL/min/1.73m². La plupart des équipes a donc renoncé à l'injection de chélates de gadolinium en cas d'insuffisance rénale chronique de grade 4 ou 5 (67).

- L'injection se fait sous des **formes galéniques stables** de chélates de gadolinium, car des effets toxiques des ions Gd^{3+} ont été démontrés. Cependant, des études ont mis en évidence des dépôts intraosseux d'ions Gd^{3+} après injection (68). L'équipe de Kanda et al. a récemment montré une corrélation entre l'hyperintensité des noyaux dentelés et des globus pallidus sur des séquences T1 non injectées et le nombre d'exams réalisés avec injection de chélates de gadolinium (69). Des modèles animaux ont permis de reproduire ce phénomène (70), et la présence de dépôt de gadolinium intra-cérébral a été confirmée par des études autopsiques chez l'homme (71)(72). Cependant, on ignore encore si le gadolinium détecté dans les tissus neuronaux reste dans sa configuration chélatée ou s'il est décomplexé en forme ionique libre. De plus, il n'existe pas à ce jour de données sur des conséquences cliniques éventuelles d'une accumulation de gadolinium intra-cérébrale, même si l'accumulation d'autres métaux tels que le plomb, le fer, le cuivre est quant à elle bien connue pour être pourvoyeuse de symptômes neurologiques parfois sévères.

2.4. Recommandations pour le suivi : quelle modalité d'imagerie ? A quelle fréquence ?

- En France, l'HAS, comme nous l'avons vu précédemment, a établi en Novembre 2006, dans le cadre du Protocole National de Diagnostic et de Soins, des recommandations quant à la réalisation des examens d'imagerie dans la mucoviscidose : elle préconise la réalisation d'une **radiographie thoracique annuelle**. Les instructions concernant la TDM sont peu détaillées, celui-ci devant être réalisé « **selon le contexte** ». Des recommandations nationales pour les nourrissons dépistés atteints de mucoviscidose ont été publiées en 2014 : « un scanner pulmonaire peut compléter le bilan lésionnel pendant la première année de vie » et sera réalisé « en fonction de l'expertise locale » (22).
- L'ECFS (European Cystic Fibrosis Society), recommande également depuis 1990 la réalisation d'une radiographie thoracique lors de l'évaluation annuelle et lors d'évènements respiratoires intercurrents (23)(73). Elle approuve les performances du scanner pour l'évaluation de la sévérité et de l'extension des modifications pulmonaires et admet sa

meilleure sensibilité dans la détection des lésions précoces par rapport à la radiographie standard. Néanmoins aucune recommandation n'est donnée sur sa réalisation.

- Pour la Cystic Fibrosis Foundation aux Etats-Unis, les instructions sont identiques (74), peu précises quant à la réalisation de la TDM, et ne font mention de l'IRM pulmonaire.

L'absence de recommandation claire indiquant à quel âge l'exploration par scanner doit être commencée, et à quel rythme cet examen doit être réalisé, laisse en définitive libre choix aux différentes équipes en fonction de leur pratique, tant pour la modalité d'imagerie que pour la fréquence de suivi. Ainsi, de nombreux centres de référence européens ont choisi de mettre en place un suivi régulier par scanner chez les patients atteints de mucoviscidose.

En Allemagne, où les recommandations sont elles aussi peu précises, de plus en plus de centres privilégient à ce jour la réalisation régulière d'une IRM pulmonaire dans le suivi des mucoviscidoses (75).

La prise en charge est donc relativement hétérogène en Europe et dans le monde, spécifique à chaque centre, en fonction de l'expertise locale.

Le but reste cependant commun : obtenir une image de qualité, avec une exposition la plus faible possible.

III. Etude scientifique

L'étude scientifique que nous avons réalisée a fait l'objet d'une publication récente dans la revue European Radiology. Dans les pages suivantes, nous la reproduisons dans son format original et en langue anglaise qui a été utilisée pour sa diffusion scientifique. Une discussion complémentaire est proposée dans le chapitre IV.

Lung morphology assessment of cystic fibrosis using MRI with ultra-short echo time at submillimeter spatial resolution

Gaël Dournes^{1,2,3,6}, Fanny Menut⁴, Julie Macey^{1,2,3}, Michaël Fayon^{1,2,4}, Jean-François Chateil^{4,5},
Marjorie Salel^{1,3}, Olivier Corneloup^{1,3}, Michel Montaudon^{1,2,3}, Patrick Berger^{1,2,3}, François Laurent^{1,2,3}

Received: 27 August 2015 / Revised: 29 December 2015 / Accepted: 13 January 2016 # European Society of Radiology 2016

Correspondance to Gaël Dournes : gael.dournes@chu-bordeaux.fr

¹ University of Bordeaux, Centre de Recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux, U1045, CIC 1401, F-33000 Bordeaux, France

² INSERM, Centre de Recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux, U1045, CIC 1401, F-33000 Bordeaux, France

³ CHU de Bordeaux, Service d'Imagerie Thoracique et Cardiovasculaire, Service des Maladies Respiratoires, Service d'Exploration Fonctionnelle Respiratoire, CIC 1401, F-33600 Pessac, France

⁴ CHU de Bordeaux, Service d'Imagerie de la Femme et de l'Enfant, Unité de Pneumologie pédiatrique, F-33000 Bordeaux, France

⁵ University of Bordeaux, Centre de Résonance Magnétique des Systèmes Biologiques, UMR 5536, 33076 Bordeaux, France

⁶ Centre de Recherche Cardio-thoracique de Bordeaux, INSERM, U1045, Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, Cedex, France

1. Abstract

Objectives : We hypothesized that non-contrast-enhanced PETRA (pointwise encoding time reduction with radial acquisition) MR (magnetic resonance) sequencing could be an alternative to unenhanced computed tomography (CT) in assessing cystic fibrosis (CF) lung structural alterations, as well as compared agreements and concordances with those of conventional T1-weighted and T2-weighted sequences.

Material and methods : Thirty consecutive CF patients completed both CT and MRI the same day. No contrast injection was used. Agreement in identifying structural alterations was evaluated at the segmental level using a kappa test. Intraclass correlation coefficients (ICC) and Bland-Altman analysis were used to assess concordances and reproducibility in Helbich-Bhalla disease severity scoring.

Results : Agreement between PETRA and CT was higher than that of T1- or T2-weighted sequences, notably in assessing the segmental presence of bronchiectasis (Kappa = 0.83; 0.51; 0.49, respectively). The concordance in Helbich-Bhalla scores was very good using PETRA (ICC = 0.97), independently from its magnitude (mean difference (MD) = -0.3 [-2.8; 2.2]), whereas scoring was underestimated using both conventional T1 and T2 sequences (MD = -3.6 [-7.4; 0.1]) and MD = -4.6 [-8.2; - 1.0], respectively). Intra- and interobserver reproducibility were very good for all imaging modalities (ICC = 0.86-0.98).

Conclusion : PETRA showed higher agreement in describing CF lung morphological changes than that of conventional sequences, whereas the Helbich-Bhalla scoring matched closely with that of CT.

Keywords : Lung/MRI/CT/Cystic fibrosis/ Ultra-short echo time

2. Article

Introduction

Cystic fibrosis (CF) is caused by the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutation and represents one of the most frequent and lethal inherited diseases in Caucasians [1]. Chronic lung disease is the main manifestation and represents more than 90 % of CF morbidity and mortality. However, thanks to innovative treatments, the median life expectancy of CF patients has reached 41 years [2], and today there are more adult CF patients than there are those younger than 18 years old.

Computed tomography (CT), owing to its high spatial resolution and contrast, is the standard of reference in imaging for depicting lung structural alterations. CT can detect subtle modifications such as bronchiectasis and trapped air that occur early in the course of the disease and develop before alteration in spirometry-measured lung function [3]. Conversely, chest radiography was shown to detect 5 % of mucous plugging and about 40 % of bronchiectasis [4]. In 50 % of patients without change in lung function, it has been reported that CT was able to detect structural worsening of the disease [5]. Without the use of CT, the diagnosis of bronchiectasis can be delayed by three years [6]. Early detection is essential, because further irreversible lung damage may be prevented by treatment. However, CT is an ionizing technique, and a recent large epidemiological study has shown that repeated low radiation exposures, accrued in amounts as low as 1.1 mGy per year, generate a 10.45 per Gy excess risk for death from chronic myeloid leukemia in adults [7].

Proton MRI has shown promise in describing CF pulmonary changes without use of radiation [8, 9]. However, in using conventional techniques, i.e. non-ultra-short TE, there is a need for contrast application that may balance this advantage in MRI safety because of potential side effects following either immediate or iterative procedures [10, 11]. In addition, the evaluation of structural alterations remains less accurate than that of CT. In particular, there is a known inability to detect parenchymal modifications and bronchiectasis, a crucial feature in CF [12]. Thus, modified scorings systems have been proposed where bronchiectasis was mixed together with either wall thickening [13] or mucus plugging [13–15] in order to improve concordance with CT. However, using unmodified evaluations, Ciet and colleagues have recently pointed out a 33 % sensitivity in diagnosing severe bronchiectasis using a robust T2 sequence [16], whereas Sileo and colleagues reported a 36 % concordance in assessment of bronchial paths using a combination of T2 and post-contrast T1 examinations [17].

Recent advances in three-dimensional ultra-short echo time (3D-UTE) imaging have shown promise in improving non-contrast lung MR imaging quality [18–20]. PETRA (pointwise encoding time reduction with radial acquisition) is a novel 3D-sequence that has been recently demonstrated to reach submillimeter MR imaging of the lung [19]. Due to improved spatial resolution, we hypothesized that

PETRA could improve agreement with CT in depicting structural alterations as compared to either T1- or T2-weighted conventional pulse sequences previously reported in the field of cystic fibrosis. Since CT is the standard of reference in CF, we aimed at evaluating whether non-contrast-enhanced MRI could be an alternative to unenhanced CT in assessing a native, unmodified Helbich scoring [21, 22]. Therefore, the aims of the study were (i) to assess the agreement of proton MRI at the segmental level in assessing structural-CF lung changes using three sequences: PETRA, T1-weighted, and T2-weighted acquisitions with CT as gold standard, (ii) to assess the concordance in assessing a global lung disease severity by using the Helbich score [21], (iii) to assess intra- and interobserver reproducibility, and (iv) to assess correlation with lung function.

Materials and methods

Patients

The study was performed between September 2014 and April 2015 in a single institution. All consecutive patients who were followed-up for CF were asked to participate during their routine annual visit. In our institution, imaging is performed for that purpose starting from the age of 6-year-old, using either chest radiograph, CT, or MRI [23–26]. The period of inclusion was planned so that at least 30 consecutive patients would have to perform CT. The diagnosis of CF was confirmed by a characteristic phenotype in conjunction with sweat test and/or genotyping. CT and MRI had to be performed on the same day. For the study purpose, patients hospitalized for an acute complication (hemoptysis, acute broncho-pneumonia requiring intravenous antibiotic therapy, pancreatitis, or hepato-biliary complication) were not enrolled. Patients were also excluded if they had a contraindication to undergoing MRI, such as iron material, a heart pacemaker, or claustrophobia. The local ethics committee approved the study and all patients gave written informed consent. All co-authors had full control over the data at each step of the study.

CT and MR protocols

All imaging modalities were performed in the supine position without contrast injection. Low-dose CT of the chest was acquired on a Somatom Definition 64 (Siemens, Erlangen, Germany). Tube voltage was adapted to patient weight, i.e. 80 kV for patients <35 kg and 110 kV for patients >35 kg. A modulating tube current (CareDose4D; Siemens Medical Solutions) with an effective reference tube current of 50 mAs was used. Other CT scan parameters were: 75-ms rotation time and 1-mm collimation. Patients were instructed orally along with maneuver training before and during examination to hold their breath at functional residual capacity (FRC) [27]. CT datasets were reconstructed with a 1-mm reconstruction section thickness, 1-mm reconstruction interval. Field-of-view (FOV) was adapted to patient's size, while the matrix was 512×512 , voxel size = $(0.6-0.7 \text{ mm})^3$. The effective dose ranged from 1.2 to 1.5 mSv.

MR examinations were performed on a 1.5-Tesla MR scanner (MAGNETOM Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Acquisitions were performed in the axial plane using a 12-channel thorax/spine coil. We used previously published sequence parameters for each MR sequence. PETRA was acquired under free-breathing with respiratory gating at FRC. Sequence parameters were TR/TE = 4.1/0.07 ms, α (flip angle) = 6° , acquisition time = 8 to 15 minutes (depending on patient breathing frequency), averaging = 1, voxel size of $(0.86 \text{ mm})^3$ [19]. T1-weighted (VIBE) fast sequence was obtained under breath-holding when possible or by respiratory synchronization when breath-holdings were not achievable [28]. T1-weighted parameters were TR/TE = 3.8/1.18 ms, $\alpha = 8^\circ$, acquisition time = 20 seconds, averaging = 1, voxel size = $1.6 \times 1.6 \times 4 \text{ mm}^3$. T2-weighted sequence (BLADE) was acquired under respiratory triggering. Parameters were TR/TE = 2000/27 ms, $\alpha = 150^\circ$, acquisition time = 7-16 min, averaging=1, voxelsize= $1.8 \times 1.5 \times 5 \text{ mm}^3$ [12].

Imaging analysis of CF structural alterations

All CT and MR datasets were anonymized and analyzed in random order independently by two observers with 4 (observer 1) and 30 (observer 2) years of experience in chest imaging. Both observers were blinded from clinical and functional data. First, a segmental analysis was performed considering a total of 18 broncho-pulmonary segments, as described by Bhalla and colleagues [4] and Helbich and colleagues [21]. Each segment was analyzed in random order, with one segment analyzed per round of evaluation. For this, the presence of structural alterations was quoted on a binary scale considering that an abnormality was « absent » (=0) and « present » (>0). In addition, whether an abnormality was noticed, the severity was graded using the Helbich (modified Bhalla) score [4, 21] (Supplemental Table 1). Briefly, the evaluation of airways included wall thickening, bronchiectasis, mucous plugging and sacculation/abscess; parenchymal abnormalities included collapse/consolidation, emphysema, bullae, and mosaic of attenuation. Definitions were those of the Fleischner Society glossary [29]. Second, lung abnormalities described at the segmental level were synthesized into a whole-lung severity score using the Helbich-Bhalla scoring system [21]. The same evaluation was performed eight weeks later by observer 2 and intra- and inter-observer agreements were determined.

Imaging analysis of artifacts

The presence of cardiac and respiratory motion artifacts (blurring, streaks) was assessed by observer 2 using a Likert scale as proposed by Johnson et al. [18]: 0 = minimal/none; 1 = present but mild, i.e. local and does not obscure normal lung anatomy; 2 = moderate, local and obscures normal lung anatomy; 3 = severe, diffuse and renders images non-diagnostic. We used anatomical structures that were expected to be readily visible in all imaging modalities to assess normal anatomy, i.e. the heart, the diaphragm, and the rib cage contours. For CT imaging, additional assessment of beam hardening artifacts was performed using the same visual grading.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using NCSS (Kaysville, Utah, USA) and MedCalc (Acaciaalaa, Osten, Belgium) soft-wares. The mean score between observers was used for all analyses. Correlations were assessed using Spearman's rank test. Agreement with CT to assess the presence or absence of a lung structural abnormality was determined at the segmental level using a kappa test. McNemar's tests were used to compare the proportion of structural abnormalities on CT and MRI. A p-value inferior to 0.05 was considered significant. Intraclass correlation coefficient (ICC) and Bland-Altman plots were used for the evaluation of concordances regarding disease severity scores and to assess inter- and intraobserver reproducibility. Kappa or ICC values indicated null (=0), slight (<0.20), fair (0.21–0.40), moderate (0.41–0.60), good (0.61–0.80) or very good (0.81 or greater) concordance [30]. ICCs with measurement of consistency were produced along with absolute agreement to take into account for potential systematic variability. Finally, 95 % confidence intervals (CI 95 %) were used to check for possible overlap between kappa and ICC values.

Results

Population characteristics

Demographic and functional data from the population studied are reported in [Table 1](#). A total of 32 patients or their parents, addressed for their routine annual visit, were approached. CT was feasible in all patients and MRI was completed in 30. One patient suffered from claustrophobia. In the absence of sedation, one 6-year-old child did not remain sufficiently motionless to complete the MR examination. Of the 30 patients who completed both CT and MRI on the same day, 14 were younger than 18 years old, while 16 were above the age of 18. Mean age was 22.6 ± 9.6 years, ranging from 9 to 48 years old. There were 14 males (mean age = 25.0 ± 9.2) and 16 females (mean age = 20.6 ± 9.8), without significant difference in age between males and females ($p = 0.14$). Sixteen patients were homozygous for the $\Delta F508$ mutation. Seven patients had severe pulmonary function alteration with FEV1% of <50 %. Two patients were found to have syringomyelia. All patients were clinically stable, though disease severity showed a wide range of severity at CT, as assessed by Helbich-Bhalla scores ranging from 0 to 23 (mean = 13.6 ± 5.5).

Table 1 Characteristics of 30 patients with cystic fibrosis

Gender	M/F	14M / 16F
Age		22.6±9.6 (9 - 48)
BMI		22.6±3.8(15.4 - 32.5)
Mutations	ΔF508 homozygous	16
	ΔF508 / other mutation	14
Chronic bacterial infection	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11
	MR-SA	3
	MS-SA	4
	ABPA	1
	<i>S. maltophilia</i>	6
	None	4
Co-morbidities	Syringomyelia (yes/no)	2/25
	Pancreatic insufficiency (yes/no)	19/11
	Hepato-biliary disease (yes/no)	5/25
Respiratory function	FEV1 (%)	64.0±23.0(23 - 106)
	FEV1/FVC	71.5±12.1(51.1 - 94.6)
	RV (%)	154.0±67.0(80 - 357)
	TLC (%)	100.2±14.3(82 - 134)
CT Helbich-Bhalla score		13.6±5.5(0 - 23)

Data are numbers for categorical variables and means for continuous variables associated with standard deviation. Data between parentheses are minimum/maximum interval. Legend: *M* Male; *F* Female; *BMI* Body mass index; *MR-SA* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; *MS-SA* Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; *ABPA* Allergic broncho-pulmonary aspergillosis; *FEV1* Forced expiratory volume in 1 second; *FVC* Functional vital capacity; *RV* Residual volume; *TLC* Total lung capacity; *CT* Computed tomography

Agreement of MRI in assessing structural alterations at the segmental level

A total of 540 broncho-pulmonary segments in 30 patients were examined. The most common structural alteration at CT was the presence of mosaic of attenuation (324/540), followed by bronchiectasis (320/540), mucus plugging (306/540), peribronchial thickening (274/540), and sacculation/ abscesses (89/540). Collapse and consolidation were reported in 59/540 of the segments, whereas emphysema was present in 13/540 and bullae in only 4/540. PETRA showed higher agreement than either T1-weighted or T2-weighted sequences in assessing bronchial and parenchymal alterations (Table 2). The proportion of structural abnormalities was also significantly reduced on conventional pulse sequences ($p < 0.01$, McNemar test) except for bullae ($n = 4$). Regarding airways, PETRA imaging showed good to very good agreement in describing large airway abnormalities (Table 2, Fig. 1). Owing to submillimeter spatial resolution, a clear delineation of airway walls and lumen was possible, including low-grade modifications (Figs. 2 and 3). Despite very good agreement (Kappa = 0.83 [0.78; 0.87]), the proportion of bronchiectasis was significantly inferior to that of CT ($p < 0.05$, McNemar test). However, agreement was better than with T1- and T2- weighted sequences, with no overlap in CI 95 % of kappa values. A sufficient parenchymal signal was allowed by the PETRA sequence, showing very good agreement in assessing CT mosaic of attenuation (kappa=0.86) (Fig. 2).

However, the agreement of PETRA to detect emphysema was moderate ($\kappa = 0.44$). Table 3 shows that both CT and MR evaluations were reproducible ($ICC = 0.66-0.99$).

Table 2 Agreement and comparison between CT and MRI to assess the presence of structural alterations in 540 broncho-pulmonary segments

	CT %abnormal	PETRA			T1			T2		
		%abnormal	Kappa	CI95%	%abnormal	Kappa	CI95%	%abnormal	Kappa	CI95%
Bronchial alterations										
Peribronchial thickening	50.7	49.3	0.83	[0.78 ; 0.87]	30.9*	0.60	[0.48; 0.63]	25.7*	0.48	[0.43; 0.58]
Bronchiectasis	59.3	53.2*	0.83	[0.78 ; 0.87]	31.5*	0.51	[0.41 ; 0.55]	29.4*	0.49	[0.38; 0.54]
Sacculation/abscess	16.4	9.5*	0.83	[0.78 ; 0.90]	6.8*	0.59	[0.44 ; 0.70]	6.5*	0.51	[0.34 ; 0.63]
Mucous plugging	56.7	59.5	0.82	[0.78 ; 0.86]	45.1*	0.73	[0.68 ; 0.80]	42.9*	0.70	[0.58 ; 0.70]
Parenchymal alterations										
Collapse/consolidation	10.9	9.5	0.88	[0.82 ; 0.94]	6.5*	0.62	[0.59 ; 0.86]	6.8*	0.64	[0.54 ; 0.83]
Mosaic	60.0	59.5	0.86	[0.81 ; 0.90]	3.4*	0.04	[0.01 ; 0.08]	3.4*	0.04	[0.00; 0.08]
Bullae	0.7	0.6	0.86	[0.61 ; 1.00]	0.1	0.00	[0.00 ; 0.00]	0.0	0.00	[0.00 ; 0.00]
Emphysema	2.4	2.1	0.44	[0.25 ; 0.78]	0.3*	0.14	[-0.07 ; 0.26]	0.7*	0.20	[0.00; 0.40]

Agreement between CT and MRI is performed using kappa test with 95 % confidence interval (CI95%) Comparison between CT and MRI was performed using McNemar test.* indicates a p-value < 0.05

Concordance between CT and MRI in calculating the Helbich-Bhalla score

PETRA showed good to very good agreement with CT in assessing all items included in the Helbich-Bhalla score ($ICC = 0.65-0.98$), whereas the concordance in the overall severity score was very good ($ICC = 0.97$) (Table 4). The mean difference between values was -0.3 $[-2.8; 2.2]$ using PETRA independently from the magnitude of score (Fig. 4). With conventional T1- or T2-weighted sequences, the mean differences were -3.6 $[-7.4; -0.1]$ and -4.6 $[-8.2; -1.0]$ respectively, indicating a systematic underestimation without dominance toward low or high values. ICCs with measurement of consistency were very good using T1- and T2-weighted sequences, and good when considering absolute agreement ($ICC = 0.71$ and 0.65 , respectively). There was no overlap in CI 95 % with ICCs of PETRA, demonstrating a significantly higher degree of concordance. These results are in keeping with that from the segmental analyses (Table 2), whereas intra- and interobserver reproducibility in overall scores were found very good on both CT and MRI, no matter the imaging modality ($ICC = 0.86-0.98$).

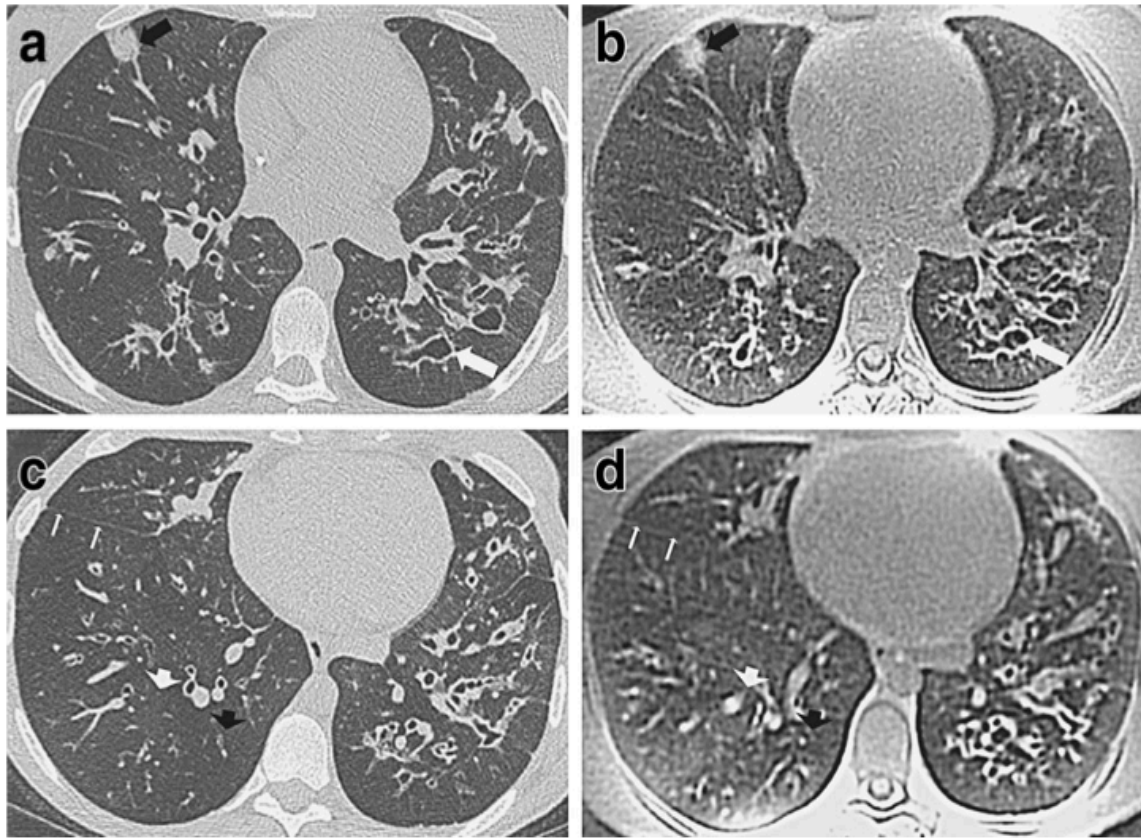


Fig. 1 Axial CT (**a, c**) and corresponding PETRA (**b, d**) lung sections in a 14-year-old female with cystic fibrosis. On A and B images, black arrows indicate a nodular consolidation and white arrows a peripheral severe (grade 3) bronchiectasis with sacculations. On C and D images, white arrows indicate a fine, submillimeter right major fissure and black/white arrows indicate concordant variations in lung parenchyma attenuation (**c**) and signal (**d**). These features demonstrate that both submillimeter resolution and sufficient signal are reached using PETRA.

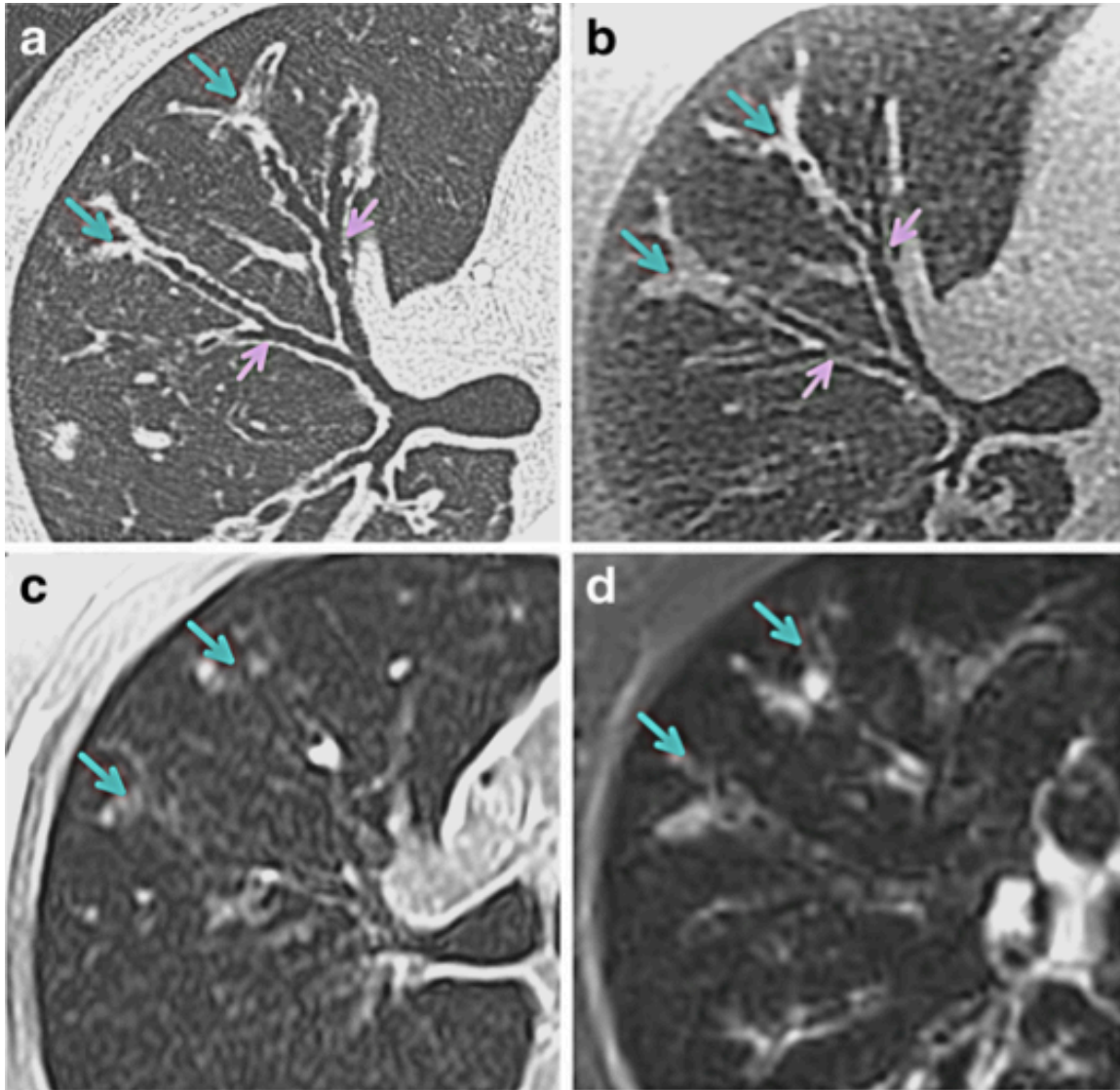


Fig.2 Axial section of the right upper lobe in a 27-year-old male using CT (a), PETRA (b), T1 (c) and T2 (d) examinations. There are mucous plugs with « fingers-in-glove » appearance, visible in all imaging modalities. On T1-weighted (c) imaging, intrapulmonary airways are not distinguishable owing to susceptibility artifacts. On T2-weighted (d) imaging, there is partial visibility of intrapulmonary airways. Due to a lack of spatial resolution, bronchi contours are blurred and there is subjective impression of wall thickening (grade 1) with associated narrowing of lumen. On CT (a) and PETRA (b) exams, bronchi wall appear to be thin (grade 0), whereas there is moderate lumen bronchiectasis (grade 1). The bronchial generation is directly accounting from the segmental level to the lung periphery (superior to the 6th bronchial generation).

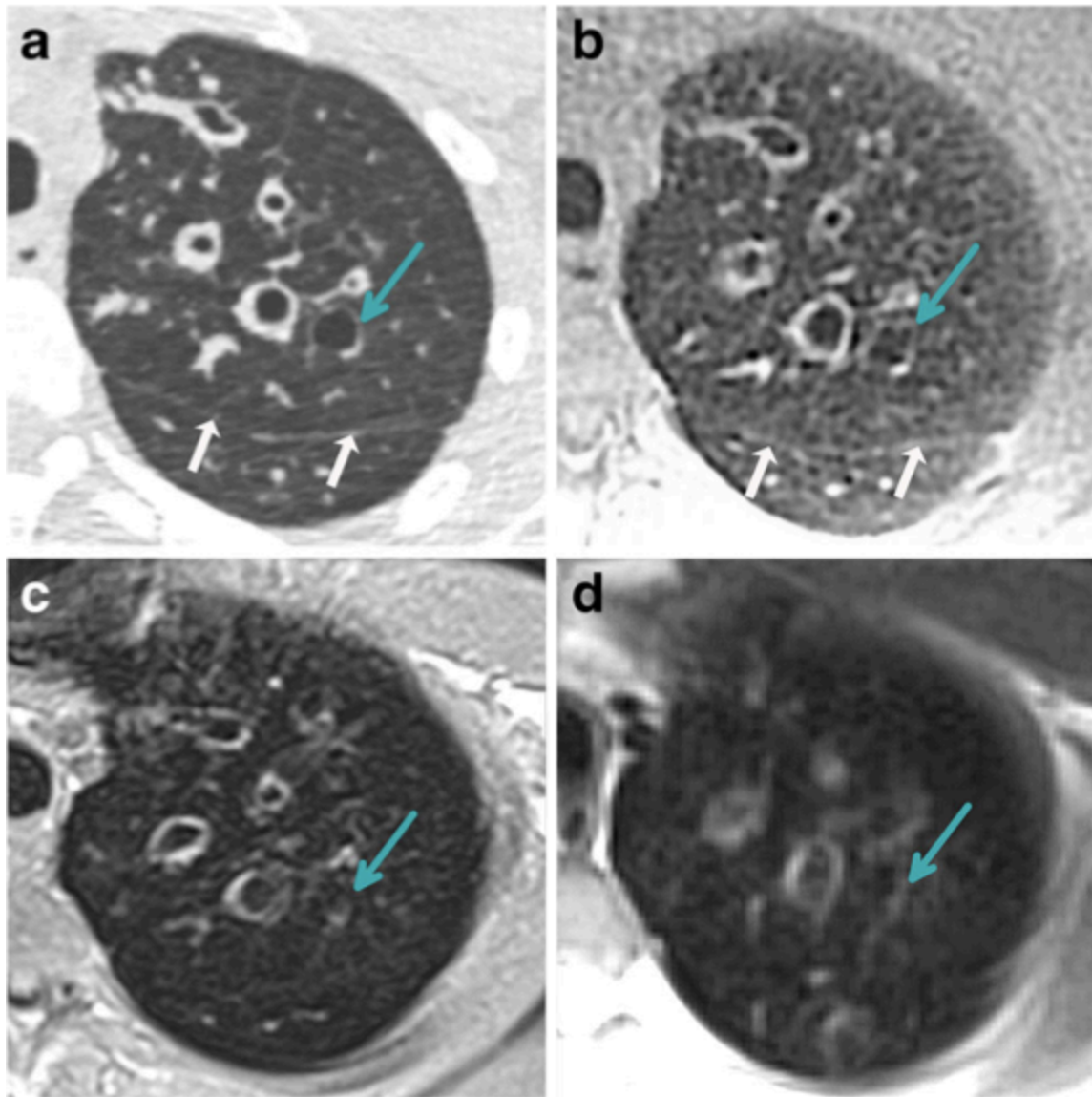


Fig. 3 Axial section of the left upper lobe in a 23-year-old male using CT (a), PETRA (b), T1 (c) and T2 (d) examinations. Mild (grade 1) to severe (grade 3) bronchiectasis is shown, as well as no (grade 0) to severe (grade 3) degree of wall thickening. Note the good visibility of a thin-walled (grade 0), dilated bronchi (grade 3) indicated by the green arrow on (a) and (b) images. This abnormality was unnoticed on (c) and (d) images because the airway wall was below the available spatial resolution. Submillimeter normal fissure is also visible on A and B but not on C and D evaluations (white arrows).

Table 3 Intra- and interobserver reproducibility of MRI to assess disease severity by using CT and MRI at the segmental level

	CT		PETRA		T1		T2	
	ICC _{intra}	ICC _{inter}	ICC _{intra}	ICC _{inter}	ICC _{intra}	ICC _{inter}	ICC _{intra}	ICC _{inter}
Bronchial alterations								
Wall thickening severity	0.79	0.72	0.87	0.72	0.82	0.74	0.88	0.68
Bronchiectasis severity	0.91	0.87	0.92	0.87	0.89	0.82	0.92	0.78
Sacculation/abscess (present/absent)	0.83	0.72	0.84	0.74	>.99	0.72	0.99	0.70
Mucous plugging (present/absent)	0.86	0.81	0.89	0.83	0.97	0.79	0.94	0.79
Bronchial generation involved	0.87	0.89	0.95	0.85	0.97	0.81	0.95	0.78
Parenchymal alterations								
Collapse/consolidation severity	0.95	0.72	0.92	0.79	0.97	0.72	0.98	0.73
Mosaic of attenuation (present/absent)	0.95	0.85	0.98	0.84	>.99	>.99	0.97	0.75
Bullae (present/absent)	0.66	0.79	0.66	0.85	NA	NA	NA	NA
Emphysema (present/absent)	0.90	0.68	0.66	0.61	0.49	0.00	NA	0.00

ICC_{intra} Intraobserver reproducibility assessed by intraclass correlation coefficient

ICC_{inter} Interobserver reproducibility assessed by intraclass correlation coefficient

NA not applicable

Table 4 Concordance between CT and MRI to assess disease severity using Helbich-Bhalla score in 30 patients

	Petra		T1		T2	
	ICC	CI 95 %	ICC	CI 95 %	ICC	CI95%
Bronchial alterations						
wall thickening severity	0.94	[0.92 ; 0.96]	0.80	[0.19 ; 0.93]	0.44	[-0.08 ; 0.77]
Bronchiectasis severity	0.90	[0.83 ; 0.96]	0.65	[0.03 ; 0.88]	0.45	[-0.11 ; 0.78]
Bronchiectasis extent	0.89	[0.82 ; 0.97]	0.57	[0.09 ; 0.86]	0.43	[-0.11 ; 0.78]
Sacculation/abscess extent	0.88	[0.84 ; 0.92]	0.53	[0.09 ; 0.79]	0.53	[0.11 ; 0.79]
Mucous plugging extent	0.81	[0.34 ; 0.94]	0.89	[0.60 ; 0.96]	0.88	[0.61 ; 0.96]
Bronchial generation involved	0.98	[0.97 ; 0.99]	0.33	[-0.06 ; 0.66]	0.37	[-0.04 ; 0.69]
Parenchymal alterations						
Collapse/consolidation severity	0.95	[0.90 ; 0.98]	0.86	[0.69 ; 0.94]	0.93	[0.84 ; 0.97]
Mosaic extent	0.87	[0.96 ; 0.99]	0.07	[-0.11 ; 0.35]	0.11	[0.00 ; 0.25]
Bullae extent	0.89	[0.78 ; 0.95]	0.00	[-0.40 ; 0.42]	0.10	[-0.10 ; 0.20]
Emphysema extent	0.65	[0.35 ; 0.83]	0.00	[-0.29 ; 0.31]	0.18	[-0.20 ; 0.33]
Helbich-Bhalla score						
Consistency	0.97	[0.96 ; 0.99]	0.92	[0.84 ; 0.95]	0.88	[0.76 ; 0.95]
Absolute agreement	0.97	[0.95 ; 0.98]	0.71	[-0.06 ; 0.92]	0.65	[-0.08 ; 0.89]

ICC Intraclass correlation coefficient. *CI* Confidence interval

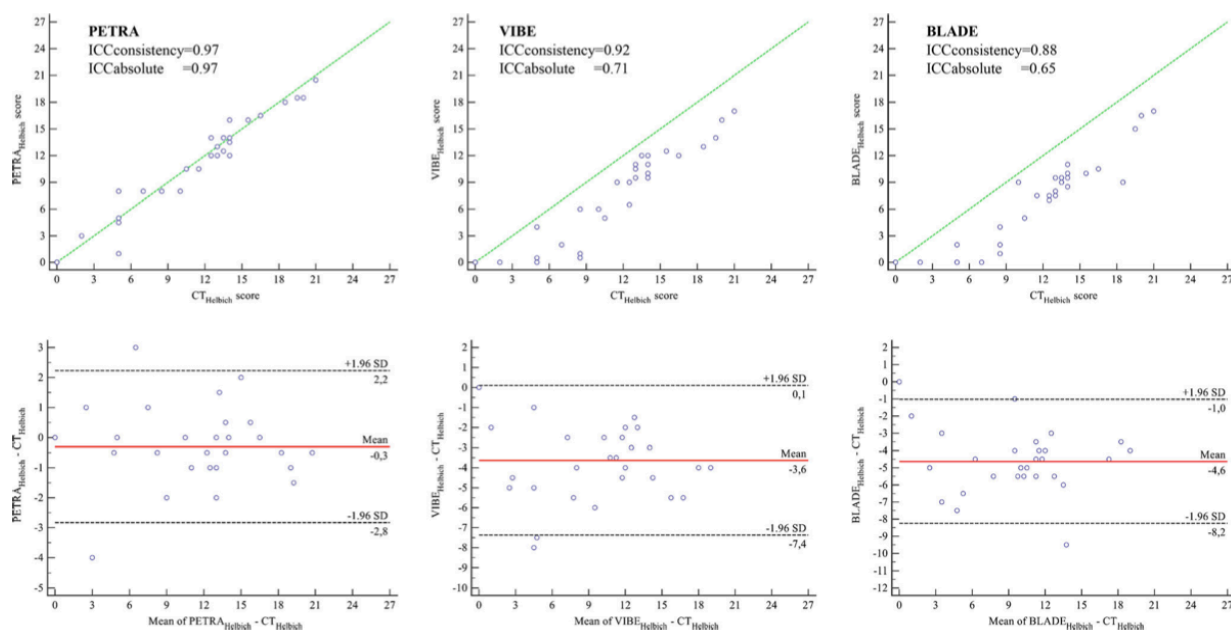


Fig. 4 Bland-Altman analysis of Helbich-Bhalla scores obtained using CT and MRI. From left to right, figures in the upper row show Helbich-Bhalla scores obtained using CT (CT_{Helbich}) plotted against those obtained using PETRA ($PETRA_{\text{Helbich}}$), T1 ($VIBE_{\text{Helbich}}$) and T2 ($BLADE_{\text{Helbich}}$) sequences, respectively. The diagonal green line corresponds to the line of equality. From left to right, figures on the lower row are the corresponding difference of measurements plotted against their average value, according to Bland-Altman analysis. The solid red line corresponds to the mean difference. The dashed black lines correspond to the upper and lower 95 % limits of agreement

Imaging artifacts

Results of all imaging modalities were considered to be of diagnostic quality (Supplemental Table 2 : cf. Annexe 5). Regarding cardiac motion artifacts, PETRA was the sole sequence devoid of heart motion artifacts, whereas they were constant though mild using both CT and conventional MR examinations. Conversely, PETRA showed both blurring artifacts (average score 0.9 ± 0.3) and streak artifacts (1.0 ± 0.0). The streaks started from the sternum and the posterior attachment of the diaphragm. Conversely, lung motion artefacts were absent on CT imaging though beam-hardening artefacts were constant (1.0 ± 0.0) on CT imaging due to attenuation by the rib cage.

Correlation with lung function

Similar correlation coefficients were found between FEV1 (%) and Helbich scores on CT and MRI evaluations. However, CT and PETRA shared additional significant correlation with residual volume (RV%) (Table 5).

Table 5 Correlation between pulmonary function and Helbich-Bhalla scores assessed using CT and MRI

	CT		PETRA		T1		T2	
	ρ	p-value	ρ	p-value	ρ	p-value	ρ	p-value
FEVI (%)	-0.78	<.001	-0.81	<.001	-0.75	<.001	-0.57	0.01
FVC (%)	-0.68	<.001	-0.70	<.001	-0.58	0.01	-0.40	0.09
FEVI/FVC	-0.52	0.008	-0.55	0.004	-0.54	0.02	-0.51	0.03
RV (%)	0.50	0.01	0.47	0.02	0.45	0.06	0.28	0.26
TLC (%)	-0.02	0.93	-0.06	0.76	0.12	0.63	0.28	0.26

Data are rho coefficient correlation of Spearman. P-value<0.05 indicates a significant correlation between variables.

Legends: *FEVI* Forced expiratory volume in 1 s; *FVC* Functional vital capacity; *RV* Residual volume; *TLC* Total lung capacity

Discussion

To our knowledge, the ability of 3D UTE MRI to assess airway disease in cystic fibrosis has not yet been reported. Our results have shown good to very good agreement to detect CF-lung structural alterations at the segmental level, in particular bronchiectasis and parenchymal modifications, whereas a global disease severity score (Helbich-Bhalla) could be calculated without the need of contrast injection and with very good concordance between 3D-CT and 3D-MRI (ICC = 0.97). The emergence of UTE MRI is a novel and promising development in the field of lung imaging with no radiation dose [18–20]. Recent articles indicates that 3D-UTE is better than conventional sequences to assess lung nodules and pulmonary embolism [31, 32]. The PETRA sequence is an original noiseless approach to the UTE principle in which the peripheral part of the k-space is acquired in radial mode, whereas the central part is acquired point by point in Cartesian mode. This combination was shown to enable an encoding time reduction and thus, get significantly more signal than standard UTE sequences, resulting in higher modulation transfer function values using three T2-calibrated phantoms [33]. The gain in signal has been previously shown to be sufficient in acquiring submillimeter lung MR airways up to the sixth bronchial generation [19]. However, due to unknown 3D-UTE contrasts from airway disease conditions, there was no a priori evidence that it would be valuable to decrease the voxel size as compared to existing clinical methods. Therefore, in vivo evaluation in patients with CF had to be performed.

In addition, respiratory synchronization systems are known to be imperfect under disease conditions, and it has been shown that noise is increased using a respiratory-gated T1-VIBE sequence as compared to VIBE under breath-holding [28]. Here, we have shown that streaking artifacts were present in patients with CF, likely to be attributed to the radial part of the PETRA acquisition in patients with a lesser degree of compliance to respiratory synchronization than in healthy subjects

[19]. However, all examinations were diagnostically acceptable and in patients with a wide range of CF severity (CT Helbich scores from 0 to 23), clinically relevant datasets of MR lung volumes could be obtained with some novel features that deserve a discussion.

First, the level of agreement in detecting lung structural alterations was found to be good to very good up to the segmental level, which is the level required to enable a reliable assessment in both CT [4, 21] and MR [15] scorings. A clear delineation between airway wall and lumen was obtained, thanks to submillimeter voxel size, enabling readers to estimate both bronchial thickening and dilatation with very good concordance with CT (ICC = 0.94 and ICC = 0.90, respectively), independently from the magnitude of this score. In this study, results from T1 and T2 conventional sequences were in the range of those from previous reports [12, 16, 17]. Using conventional sequences, Tepper and colleagues have reported a 0.41 and 0.35 concordance with CT in assessing bronchiectasis and air trapping, respectively [12]. In our study, 51 % and 54 % of bronchiectasis graded as 2 and 3 (severe) were surrounded by thin walls, below the available spatial resolution, rendering them invisible at both conventional examinations.

Second, PETRA allows an isotropic 3D voxel size, which enables multiplanar reconstructions in a single, free-breathing and noiseless acquisition. Using 2D sequences, several planes have to be acquired, resulting in repeated breath-holding maneuvers in patients suffering from dyspnea.

Third, the use of UTE MRI for lung imaging enables the detection of modifications related to both increased and decreased signal variations as compared to normal lung parenchyma. This is of clinical importance since CF modifications are related to both a productive « plus » process (mucous plugging, consolidation) and a destructive « minus » process affecting airways (bronchiectasis) and lung parenchyma (emphysema, bullae). Using the UTE principle, a very good concordance was found to assess lung mosaic, whereas a moderate agreement was found at the segmental level in assessing emphysema ($\kappa = 0.44$). Nevertheless, the interobserver agreement to assess emphysema severity is known to be moderate even using CT scanning [34].

Regarding overall Helbich-Bhalla scores, the levels of concordance and limits of agreement of mean difference (LOA) were within the range of those previously reported between inspiratory and expiratory CT using the Brody II system (ICC = 0.99; LOA [-7; 8]) [27] or between CT and ultralow dose CT using the Bhalla score (ICC = 0.96; LOA [-2; 4]) [35]. The latter alternative to conventional CT was considered to be of similar diagnostic quality than the gold standard technique. Using the recently developed PRAGMA-CF score, LOA for air trapping was [-15; 15] [36]. To date, imaging follow-up of patients with CF is heterogeneous and not consensual across expert centers. Guidelines recommend beginning the disease management process as early as possible, before irreversible modification may occur [23, 24, 26]. The best imaging modality to diagnose it would be CT, but there is a dilemma due to the cumulated radiation risk of CT. To find a compromise, some expert centers do not use MRI but rather chest radiography alternating with CT [35]. In other centers, MRI is viewed as the modality of choice to follow-up CF patients and CT is not performed [25]. Still other expert

centers are alternating the use of MRI with CT [12]. Therefore, the novel technique could be added to existing MR protocols routinely used in CF, in order to reach sufficient levels of information to assess a reliable and reproducible contrast-free evaluation of the CT scoring.

The study has some limitations. The generalizability of the present study is impaired by the small sample size of the population, and because it was a monocentric study. Further evaluation including a multicenter design, several time points during follow-up, and other clinical variables than the sole PFTs are needed. Moreover, it could be also argued that comparing two imaging modalities on the basis of a sole global CT score does not suffice, depending on whether the segmental severity scorings would match or not. This is why the first end point of the study was the agreement of disease alterations at a segmental level. In addition, there were only two non-UTE sequences in our study, whereas their performances at 3 Tesla should be worth evaluating [37, 38]. Though lung perfusion is an interesting and important point to be evaluated in dedicated clinical situations, the use of contrast injection is still a matter of debate for long-term repeated usage. Recent study has raised concerns on deep nuclei accumulation following protracted gadolinium-based contrast injections [11].

In addition, MRI in general is inferior to CT in terms of availability, acquisition speed, and contraindications such as claustrophobia and iron materials. PETRA has also the disadvantage of lasting only about 10 minutes. Though this period was clinically acceptable and well-tolerated, its availability in infants, who are prone to body movements in addition to respiratory movements, is probably not realistic without sedation [39]. However, the demand in imaging that clinicians have to put into balance is far beyond the sole biennial CT evaluation. Since CF patients are prone to suffer from chronic sinusitis and to develop digestive tract cancers [40], MRI offers the potential to combine MR of the lung with MRI examinations of the sinuses and abdomen as an alternative to the sole CT of the chest in some dedicated clinical situations. Finally, by including PETRA into lung MR protocols, a morpho-functional analysis could be reached with high resolution using MRI alone [41, 42], instead of a time-consuming and cost-effective combination of CT plus MRI.

To conclude, non-contrast-enhanced PETRA shows good agreement with CT in assessing the presence of both productive and destructive structural alterations, up to the segmental level. Moreover, PETRA shows very good agreement with CT, independently from the magnitude of score, to assess CF-disease severity with submillimeter spatial resolution. A safe, unenhanced, radiation-free imaging evaluation of the lung should be available for life-long management, without major penalty as compared to gold standard CT.

Acknowledgments The scientific guarantor of this publication is François Laurent. The authors thank Mr. David Grodzki from Siemens Healthcare Company for technical support. This study has received funding by the Laboratory of Excellence TRAIL, ANR-10-LABX-57. One of the authors

(Professor Patrick Berger) has significant statistical expertise. Institutional Review Board approval was obtained. Written informed consent was obtained from all subjects (patients) in this study.

Methodology: prospective, observational, performed at one institution.

References

1. Jain M, Goss CH (2014) Update in cystic fibrosis 2013. *Am J Respir Crit Care Med* 189:1181–1186
2. Kuehn BM (2014) Progress in treating cystic fibrosis means that many patients may now reach midlife and beyond. *JAMA* 312: 1182–1183
3. Loeve M, Krestin GP, Rosenfeld M, de Bruijne M, Stick SM, Tiddens HA (2013) Chest computed tomography: a validated surrogate endpoint of cystic fibrosis lung disease? *Eur Respir J* 42: 844–857
4. Bhalla M, Turcios N, Aponte V et al (1991) Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 179:783–788
5. de Jong PA, Lindblad A, Rubin L et al (2006) Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax* 61:80–85
6. O'Connor OJ, Vandeleur M, McGarrigle AM et al (2010) Development of low-dose protocols for thin-section CT assessment of cystic fibrosis in pediatric patients. *Radiology* 257:820–829
7. Leuraud K, Richardson DB, Cardis E et al (2015) Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *Lancet Haematol*. doi:10.1016/S2352-3026(15)00094-0
8. Wielputz MO, Mall MA (2015) Imaging modalities in cystic fibrosis: emerging role of MRI. *Curr Opin Pulm Med* 21:609–616
9. Altes TA, Eichinger M, Puderbach M (2007) Magnetic resonance imaging of the lung in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 4: 321–327
10. Thomson LK, Thomson PC, Kingsmore DB et al (2014) Diagnosing nephrogenic systemic fibrosis in the post-FDA restriction era. *J Magn Reson Imaging*. doi:10.1002/jmri.24664
11. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D (2014) High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: Relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology* 270:834–841
12. Tepper LA, Ciet P, Caudri D, Quittner AL, Utens EM, Tiddens HA (2015) Validating chest MRI to detect and monitor cystic fibrosis lung disease in a pediatric cohort. *Pediatr Pulmonol*. doi:10.1002/ppul.23328
13. Eichinger M, Optazait DE, Kopp-Schneider A et al (2012) Morphologic and functional scoring of cystic fibrosis lung disease using MRI. *Eur J Radiol* 81:1321–1329
14. Puderbach M, Eichinger M, Gahr J et al (2007) Proton MRI appearance of cystic fibrosis: comparison to CT. *Eur Radiol* 17:716–724
15. Renz DM, Scholz O, Bottcher J et al (2015) Comparison between magnetic resonance imaging and computed tomography of the lung in patients with cystic fibrosis with regard to clinical, laboratory, and pulmonary functional parameters. *Invest Radiol*. doi:10.1097/RLI.0000000000000178
16. Ciet P, Serra G, Bertolo S et al (2015) Assessment of CF lung disease using motion corrected PROPELLER MRI: a comparison with CT. *Eur Radiol*. doi:10.1007/s00330-015-3850-9

17. Sileo C, Corvol H, Boelle PY, Blondiaux E, Clement A, Ducou Le Pointe H (2014) HRCT and MRI of the lung in children with cystic fibrosis: comparison of different scoring systems. *J Cyst Fibros* 13: 198–204
18. Johnson KM, Fain SB, Schiebler ML, Nagle S (2013) Optimized 3D ultrashort echo time pulmonary MRI. *Magn Reson Med* 70: 1241–1250
19. Dournes G, Grodzki D, Macey J et al (2015) Quiet submillimeter MR imaging of the lung Is feasible with a PETRA sequence at 1.5 T. *Radiology*. doi:10.1148/radiol.15141655:141655
20. Ohno Y, Koyama H, Yoshikawa T et al (2015) Pulmonary high-resolution ultrashort TE MR imaging: comparison with thin-section standard- and low-dose computed tomography for the assessment of pulmonary parenchyma diseases. *J Magn Reson Imaging*. doi: 10.1002/jmri.25008
21. Helbich TH, Heinz-Peer G, Eichler I et al (1999) Cystic fibrosis: CT assessment of lung involvement in children and adults. *Radiology* 213:537–544
22. de Jong PA, Ottink MD, Robben SG et al (2004) Pulmonary disease assessment in cystic fibrosis: comparison of CT scoring systems and value of bronchial and arterial dimension measurements. *Radiology* 231:434–439
23. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H, Consensus C (2005) Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 4:7–26
24. The Cystic Fibrosis Foundation Center Committee and Guidelines Subcommittee (1990). Cystic Fibrosis Foundation guidelines for patient services, evaluation, and monitoring in cystic fibrosis centers.. *Am J Dis Child* 144:1311–1312
25. Wielputz MO, Heussel CP, Herth FJ, Kauczor HU (2014) Radiological diagnosis in lung disease: factoring treatment options into the choice of diagnostic modality. *Dtsch Arztebl Int* 111:181–187
26. Haute Autorité de Santé (2006) Mucoviscidose. Protocole National de Diagnostic et de Soins pour une Maladie Rare. Available via http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_464719/fr/ald-n18-mucoviscidose. Accessed 20 november 2015
27. Loeve M, Lequin MH, de Bruijne M et al (2009) Cystic fibrosis: are volumetric ultra-low-dose expiratory CT scans sufficient for monitoring related lung disease? *Radiology* 253:223–229
28. Lee ES, Lee JM, Yu MH et al (2014) High spatial resolution, respiratory-gated, t1-weighted magnetic resonance imaging of the liver and the biliary tract during the hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 38:360–366
29. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J (2008) Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 246:697–722
30. Landis JR, Koch GG (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33:159–174
31. Burris NS, Johnson KM, Larson PE et al (2015) Detection of small pulmonary nodules with ultrashort echo time sequences in oncology patients by using a PET/MR system. *Radiology*. doi:10.1148/radiol.2015150489:150489
32. Bannas P, Bell LC, Johnson KM et al (2015) Pulmonary embolism detection with three-dimensional ultrashort echo time MR imaging: experimental study in canines. *Radiology*. doi:10.1148/radiol.2015150606:150606

33. Grodzki DM, Jakob PM, Heismann B (2012) Ultrashort echo time imaging using pointwise encoding time reduction with radial acquisition (PETRA). *Magn Reson Med* 67:510–518
34. Bankier AA, De Maertelaer V, Keyzer C, Gevenois PA (1999) Pulmonary emphysema: subjective visual grading versus objective quantification with macroscopic morphometry and thin-section CT densitometry. *Radiology* 211:851–858
35. Ernst CW, Basten IA, Ilsen B et al (2014) Pulmonary disease in cystic fibrosis: assessment with chest CT at chest radiography dose levels. *Radiology* 273:597–605
36. Rosenow T, Oudraad MC, Murray CP et al (2015) PRAGMA-CF. A quantitative structural lung disease computed tomography outcome in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 191:1158–1165
37. Fink C, Puderbach M, Biederer J et al (2007) Lung MRI at 1.5 and 3 Tesla: observer preference study and lesion contrast using five different pulse sequences. *Invest Radiol* 42:377–383
38. Yan C, Tan X, Wei Q et al (2015) Lung MRI of invasive fungal infection at 3 Tesla: evaluation of five different pulse sequences and comparison with multidetector computed tomography (MDCT). *Eur Radiol* 25:550–557
39. Wielputz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A et al (2014) Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 189:956–965
40. Maisonneuve P, Marshall BC, Knapp EA, Lowenfels AB (2013) Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. *J Natl Cancer Inst* 105:122–129
41. Buzan MT, Eichinger M, Kreuter M et al (2015) T2 mapping of CT remodelling patterns in interstitial lung disease. *Eur Radiol* 25: 3167–3174
42. Bryant M, Ley S, Eberhardt R et al (2015) Assessment of the relationship between morphological emphysema phenotype and corresponding pulmonary perfusion pattern on a segmental level. *Eur Radiol* 25:72–80

IV. Discussion complémentaire

1. Limites de l'étude

1.1. Taille et caractéristiques de la population d'étude.

- Une des limites de l'étude réside dans le fait que notre **effectif** était relativement faible, composé de 30 patients uniquement, ce qui limite la puissance des résultats.
- Par ailleurs, il paraît essentiel de s'interroger sur la **représentativité** de notre population et sur la possibilité d'extrapoler les résultats à l'ensemble des malades.
 - L'étude était en effet **monocentrique**.
 - Des données n'ont pu être recueillies que pour **un seul enfant de moins de 10 ans** (9 ans). Un des critères d'inclusion était un âge supérieur à 6 ans s'appuyant sur le fait que le scanner n'est pas réalisé avant cette période dans notre centre, comme dans de nombreux autres. Par ailleurs, des difficultés ont été rencontrées lors de la réalisation de l'IRM pour un enfant de 6,5 ans. Devant les pleurs et l'agitation de ce dernier, l'examen a à peine pu être débuté. Le scanner a en revanche pu être effectué. Malgré le caractère non bruyant de la séquence PETRA, qui nous paraît être un avantage de taille pour la population pédiatrique, la réalisation d'une IRM reste semble-t-il plus impressionnante que celle d'un scanner, probablement en raison de sa configuration (anneau étroit), mais également du temps de réalisation.
 - L'**âge moyen** des patients était de 22,6 ans, alors que l'âge moyen, en 2013, des patients suivis par les CRCM en France était de 19,7 ans (1). Notre population d'étude était majoritairement constituée de sujets adultes tandis que la population pédiatrique était sous-représentée (14/30 patients de moins de 18 ans versus 16/30 de plus de 18 ans). Cependant, les données épidémiologiques les plus récentes concourent à prédire que la population adulte est croissante, et devrait représenter la majorité de la population de patients atteints de mucoviscidose dans les années à venir (76). Par ailleurs, il n'est pas certain que l'intérêt de l'IRM soit plus grand chez les enfants que chez les jeunes adultes. Il est en effet classique de considérer que la population pédiatrique est plus sensible aux rayonnements et donc que les bénéfices en terme d'exposition sont maximum chez elle. En réalité, chez l'adulte, les risques de complications de la maladie augmentent au cours du temps, entraînant une multiplication des interventions médicales et du recours à l'imagerie. De ce fait, les adultes sont plus à

risque d'une surexposition aux rayonnements ionisants, en particulier dans les suites d'une transplantation pulmonaire.

- Il pourrait être noté que nous n'avons pas réalisé d'**analyse par rang d'âge**. Ceci ne nous a pas semblé indispensable étant donné que l'analyse de Bland-Altman montre une répartition homogène des scores quels que soient les patients étudiés.

1.2. Techniques de réalisation de l'IRM

- **L'antenne** que nous avons utilisée (antenne 12 canaux thorax-rachis) était la même quelque soit l'âge du patient. La qualité des images pourrait potentiellement être encore améliorée avec une antenne plus appropriée pour la population pédiatrique.

- Malgré la synchronisation respiratoire, l'IRM était plus pourvoyeuse d'**artefacts de mouvements** que ne l'était le scanner, essentiellement en rapport avec les mouvements cardiaques et diaphragmatiques. Cependant, ces artefacts ont assez peu altéré la qualité de l'examen (cf. [Annexe 5](#)).

- Il pourrait nous être reproché de n'avoir pas comparé la séquence PETRA avec des **séquences injectées** utilisées dans les protocoles IRM récemment développés notamment par les équipes allemandes (64). Nous pensons que l'injection pourrait avoir un intérêt dans le cadre d'essais thérapeutiques, ou dans des indications à définir. Cependant, dans le cadre d'un suivi au long cours avec des explorations débutées dès l'enfance et répétées, il nous paraît primordial que l'IRM puisse être réalisée intégralement de façon non-invasive et ainsi être proposée comme une alternative moins néfaste que ne peut l'être le scanner sans injection.

1.3. Coût

L'IRM affiche un forfait technique plus élevé que la TDM. Ces données doivent être prises en compte dans la **balance médico-économique**. Cependant, le coût d'une IRM est peu significatif en comparaison au coût d'une éventuelle prise en charge oncologique en cas de survenue d'un cancer radio-induit. De plus, la part des examens médicaux réalisés chez les patients porteurs d'une mucoviscidose représente une très faible proportion du coût global. Le coût total annuel est estimé à près de 30000 euros par patient, avec une place prépondérante occupée par les médicaments et les hospitalisations (77). D'autre part, le nombre de patients

suivis en France est peu élevé (6300 sur l'ensemble du territoire français) en comparaison à d'autres pathologies chroniques (la prévalence du diabète était de 4,7% en 2013 soit plus de 3 millions de personnes (*source : Institut de Veille Sanitaire (InVS)*)).

2. Les risques liés à l'irradiation existent-ils ?

▪ *Quels sont les risques aux faibles doses ?*

Les risques liés à l'exposition aux RI sont de deux ordres :

- **les risques déterministes**, ainsi nommés car leur survenue est inéluctable quand la dose reçue est supérieure à un seuil (exemples : radiodermite, cataracte, stérilité).
- **les risques stochastiques ou aléatoires**, ainsi nommés parce que leur survenue s'estime en terme de probabilité. Ils sont la conséquence de modifications du matériel génétique cellulaire qui induiront des cancers si elles portent sur des cellules somatiques, des modifications du phénotype de la descendance de l'individu exposé si elles portent sur des cellules germinales.

Les risques déterministes et stochastiques ont été largement démontrés pour les irradiations aux fortes ou moyennes doses (41)(42). En revanche, il n'existe pas de certitude absolue pour les risques stochastiques liés aux expositions à faibles doses (78), et quatre grands courants de pensée peuvent être retenus (*cf. Figure 8*) :

- **La relation linéaire avec seuil (RLS)**. D'après les études sur les survivants des bombes atomiques au Japon, la relation dose-effet est sensiblement linéaire au-dessus de 100 milliSievert (mSv). Les données ne sont pas connues au-dessous de ce seuil, et l'on pourrait supposer que les radiations ionisantes ne produisent pas d'effet mesurable et significatif aux faibles doses.
- **La relation linéaire sans seuil (RLSS)**. C'est celle qu'utilisent les instances de radioprotection comme la CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique), au nom du principe de précaution, pour estimer les risques aux faibles doses à partir des données sur les survivants des bombes atomiques. Un tel modèle ne donne pas une estimation du risque, mais une limite supérieure de ce risque. Le risque réel est compris entre zéro et cette limite supérieure proportionnelle à la dose, obtenue par extrapolation.

Plusieurs auteurs ont récemment confirmé cette augmentation du risque de cancer suite à l'exposition aux RI à faibles doses, en se fondant sur des cohortes de grande envergure (46)(47).

- Lorsqu'une culture cellulaire est pré-irradiée à faible dose, la dose nécessaire à l'obtention d'un taux de 50% de mort cellulaire est supérieure à celle nécessaire en l'absence de pré-irradiation. Il a été observé dans ces cellules pré-irradiées une activité accrue des enzymes intervenant dans la détoxification des radicaux libres ou impliquées dans la réparation de l'ADN (acide désoxyribonucléique). Ces données sont à l'origine du concept de **l'hormésis** : effet bénéfique pour la cellule et l'individu des faibles doses d'irradiation (43). Cependant, aucun effet protecteur significatif vis-à-vis des maladies néoplasiques n'a pu être démontré en expérimentation animale ou à l'échelle de populations humaines. Le seul résultat actuellement établi par de multiples études épidémiologiques dans les régions de fortes expositions naturelles est l'absence d'augmentation des effets stochastiques dans les populations exposées.
- Enfin, d'autres auteurs, soutiennent l'hypothèse inverse d'une **hypersensibilité** des cellules aux faibles doses (79). Les très faibles doses seraient suffisantes pour induire des dommages de l'ADN, mais insuffisantes pour déclencher les mécanismes de reconnaissance de ces lésions et leur réparation, mis en jeu à plus haute dose.

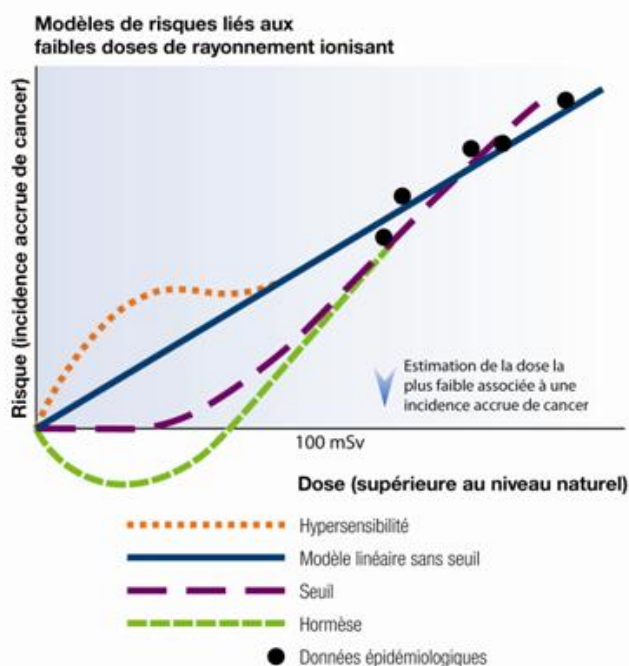


Figure 8. Quatre modèles de risques liés aux faibles doses de rayonnement ionisant. Source: Fiche d'information. Modèle linéaire sans seuil. Commission Canadienne de sûreté nucléaire.

Il est ainsi fortement probable qu'à l'échelle de la cellule ou de l'individu, les rayonnements puissent engendrer des mécanismes et des effets très variables, voire contradictoires d'une cellule à l'autre ou d'un individu à l'autre. Cependant, les études portées à notre connaissance et réalisées à l'échelle de populations humaines, sont concordantes pour démontrer une augmentation faible mais statistiquement significative du risque (46)(47).

▪ ***L'irradiation de la TDM est-elle comparable à l'irradiation naturelle ?***

Il est à l'heure actuelle répandu de considérer que l'irradiation d'un scanner thoracique, avec utilisation de reconstructions itératives, est du même ordre de grandeur que celui de **l'irradiation naturelle annuelle**.

Cependant, dans une missive adressée au gouvernement des Etats-Unis portant sur les dangers de l'usage de scanner dans les aéroports, des experts internationaux nous rappellent que la grandeur physique pertinente de quantification de l'irradiation, est le **flux** qui correspond à une énergie par unité de temps (= puissance), elle même rapportée à une unité de surface. (Source : *Letter of Concern, John W. Sedat, University of California, San Francisco*. Accès : <http://www.npr.org/assets/news/2010/05/17/concern.pdf>).

Ces notions de puissance et de flux, comprenant une composante temporelle, apparaissent cependant rarement dans les débats sur les expositions aux rayonnements ionisants.

Ainsi, si l'on considère une dose d'irradiation naturelle de 1 mSv par an, cela équivaut à un débit de dose de 0.00000003 mSv par seconde, délivré toute l'année durant. La TDM délivre cette même dose en une seule fois pendant environ 10 secondes (soit un débit de dose de 0.1 mSv par seconde). Nous pouvons en déduire que la puissance du scanner (énergie par unité de temps), et de fait le flux, sont nettement supérieurs à ceux de l'irradiation naturelle, avec toutefois un temps d'exposition beaucoup plus court.

Ainsi, nous pensons qu'il est à ce jour difficile de conclure sur la comparabilité de ces deux expositions, d'autant qu'aucune étude épidémiologique réalisée dans les régions de fortes expositions naturelles n'a pu montrer d'augmentation des effets stochastiques (cancérogenèse ou affections génétiques) contrairement aux études sur les travailleurs exposés (46).

- *Quels sont les organes exposés lors d'une acquisition TDM ?*

Lors de la réalisation d'un scanner thoracique, le parenchyme pulmonaire, les glandes mammaires, et la moelle osseuse sont inclus dans le champ de vue. Or, d'autres organes, en position sous-diaphragmatique, sont également directement exposés si l'on souhaite obtenir une visualisation complète des récessus pleuraux (cf. Figure 9). Il est rarement fait mention de ces aspects. Rappelons que les patients porteurs de mucoviscidose, ont un risque accru de développer des cancers digestifs (jonction œso-gastrique, voies biliaires, intestin grêle, côlon et pancréas) (13)(12).



Figure 9. Coupes axiale et sagittale d'un scanner thoracique montrant l'exposition d'organes sous-diaphragmatiques

A titre d'exemple, sans commune mesure toutefois avec notre sujet, le dépistage du cancer du sein, chez des femmes porteuses de mutation des gènes BRCA1/BRCA2, se fait par IRM et non par mammographie. Nous pensons donc que l'exposition des organes sous-diaphragmatiques, lors de la réalisation d'une TDM thoracique, dans une population plus à risque de néoplasie digestive, est un point intéressant à soulever (80).

3. Perspectives

3.1. L'IRM morpho-fonctionnelle

Etude morphologique :

Comme nous l'avons vu dans notre étude, une **évaluation morphologique** très satisfaisante du parenchyme pulmonaire est maintenant possible en IRM grâce à des séquences adaptées telles que la **séquence PETRA**. Ses résolutions spatiale et en contraste permettent d'évaluer les altérations structurales survenant au cours de la mucoviscidose avec une précision quasi similaire à celle du scanner, indépendamment de la sévérité de la maladie. Aucune étude portant sur les séquences conventionnelles n'avait pu démontrer une concordance aussi importante, et les générations de bronches atteintes qui pouvaient être visualisées dépassaient rarement la 5^{ème} génération (66).

A la lumière de ces résultats, les capacités de **caractérisation tissulaire** procurées par les séquences conventionnelles, souvent mises en avant par les auteurs (64)(66), deviennent maintenant des atouts, de véritables valeurs ajoutées de l'IRM par rapport à l'exploration tomodensitométrique. En effet, l'IRM, grâce aux différentes pondérations disponibles et à l'injection de produit de contraste, permet notamment :

- d'individualiser de petites impactions mucoïdes périphériques, grâce à leur hypersignal en pondération T2.
- de distinguer, dans certains cas, épaissement péribronchique et impaction mucoïde, le premier présentant un rehaussement après injection, contrairement à cette dernière.
- de discriminer, lors d'un épisode d'hémoptysie par exemple, le sang frais (en hyposignal en T1 et T2) du mucus intra-alvéolaire (en hypersignal T2 et hyposignal T1).
- d'aider au diagnostic parfois difficile d'Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique (cf. chapitre suivant).

D'autres affections pulmonaires vont pouvoir profiter des avancées techniques apportées par l'IRM. La cartographie pulmonaire en séquence T2, entre autres, permet de différencier plusieurs modifications pulmonaires retrouvées dans les pathologies interstitielles comme le rayon de miel, les réticulations et les plages de verre dépoli, et pourrait être un outil de surveillance de la progression de ces lésions et de la réponse au traitement (81).

Etude fonctionnelle :

L'IRM présente un attribut supplémentaire par rapport à la TDM : celui de pouvoir réaliser une étude fonctionnelle de l'hémodynamique et de la ventilation pulmonaire.

Plusieurs aspects peuvent être analysés :

▪ La perfusion pulmonaire :

Beaucoup d'auteurs ont travaillé sur les séquences de perfusion réalisées après injection de produit de contraste (64).

Eichinger a réalisé un premier travail en 2006 chez des enfants atteints de mucoviscidose et a démontré que les modifications structurales sévères sont corrélées à des défauts perfusionnels (65). Du fait d'une vasoconstriction hypoxique réflexe, les défauts ventilatoires dans les pathologies pulmonaires obstructives correspondent la plupart du temps aux défauts perfusionnels.

La réversibilité des modifications perfusionnelles après une intervention thérapeutique pourrait servir d'indicateur pour évaluer la réponse thérapeutique (15). La perfusion pourrait également être utilisée pour différencier les régions avec lésions réversibles ou irréversibles (65).

▪ La ventilation pulmonaire :

La représentation directe de la ventilation en IRM est possible grâce à différentes techniques. L'émergence, au début des années 2000, de nouveaux agents de contrastes inhalés à base de gaz hyperpolarisés tels que l'hélium-3 (HP He³), a apporté de nouvelles perspectives dans l'imagerie fonctionnelle pulmonaire (82)(83). Le HP He³ inhalé produit en effet un important signal IRM, qui permet une évaluation directe des volumes pulmonaires. Les zones non ventilées, du fait d'une obstruction des voies aériennes comme dans l'asthme ou la mucoviscidose, ou d'une destruction du parenchyme comme dans l'emphysème, ont une faible concentration en HP He³ et ne produisent pas de signal ; il en résulte un défaut sur l'imagerie. L'IRM avec HP He³ a été utilisée avec succès pour étudier la ventilation dans la mucoviscidose (84), notamment chez l'enfant (85). Elle se révèle en particulier sensible aux modifications précoces survenant dans cette maladie puisque des défauts de ventilation sont rapportés chez des patients présentant une maladie peu sévère avec spirométrie normale. Cette méthode permet également de montrer des modifications réversibles après traitement.

L'étude de la **diffusion** des molécules HP He³ peut également être appliquée et apporte des informations sur la microstructure pulmonaire. Chez un individu normal, les molécules d'He³

présentent un faible potentiel de diffusion au sein des petites voies aériennes (avec des valeurs basses d'ADC (coefficient apparent de diffusion)). Il existe en revanche une augmentation de cette diffusion lorsque le parenchyme est détruit comme dans l'emphysème.

Cependant l'IRM avec inhalation de gaz hyperpolarisés reste une méthode complexe, coûteuse, peu accessible et donc difficile à mettre en place en soin courant.

L'IRM de ventilation à l'aide d'oxygène à haute concentration est intéressante également, et permet, puisque l'oxygène est soluble dans le sang, d'obtenir des informations à la fois sur la ventilation et la perfusion (86).

L'IRM apparaît donc comme une modalité d'imagerie exhaustive permettant de bénéficier, **en un seul et même examen morpho-fonctionnel**, d'un bilan approfondi pour des pathologies pulmonaires telle que la mucoviscidose.

3.2. Cas particulier de l'Aspergillose Bronchopulmonaire Allergique

L'ABPA est une maladie immunologique due à une réponse allergique à la colonisation des voies aériennes par un champignon, *Aspergillus fumigatus*.

L'ABPA est une des causes d'exacerbation dans la mucoviscidose, présente chez environ 9% des patients (87). Elle peut être responsable d'une progression rapide des broncheectasies et de la fibrose, il est donc important de la détecter précocement et de mettre en place rapidement un traitement adapté (glucocorticoïdes).

Néanmoins, son diagnostic repose sur de multiples critères cliniques, biologiques et radiologiques et est souvent difficile à effectuer, notamment chez un patient atteint de mucoviscidose. En effet, l'ABPA partage plusieurs caractéristiques cliniques et radiologiques avec la mucoviscidose non contrôlée avec ou sans ABPA. Le scanner, qui est en temps normal l'examen de choix pour objectiver et évaluer l'ABPA, montre des broncheectasies centrales, et des épisodes récurrents d'impactions mucoïdes habituellement hypodenses. De tels aspects, comme nous l'avons vu dans notre étude, sont communs dans la mucoviscidose. Dans environ 20% des cas d'ABPA, des impactions mucoïdes hyperdenses sont retrouvées (88)(89), et semblent caractéristiques de cette affection (90), pouvant donc aider au diagnostic. Nous pensons que l'IRM peut prodiguer ces mêmes informations grâce aux séquences conventionnelles, afin d'aider au diagnostic parfois difficile d'ABPA.

En effet, chez un des enfants inclus dans notre étude, des impactions mucoïdes en hyposignal T2 et hypersignal T1 étaient constatées (cf. Figure 10). Ces aspects étaient tout à fait superposables à la présence d'impactions mucoïdes hyperdenses sur le scanner.

Les données cliniques ont révélé une majoration de la symptomatologie respiratoire depuis un mois chez cet enfant, sans antécédent d'hémoptysie. L'analyse des données biologiques montrait une hyperéosinophilie (7,6%), un taux élevé d'IgE (>1000 UI/L), une augmentation des IgG et IgE spécifiques d'*A. Fumigatus*, la présence d'*A. Fumigatus* dans les expectorations, ces différents aspects faisant poser le diagnostic d'ABPA.

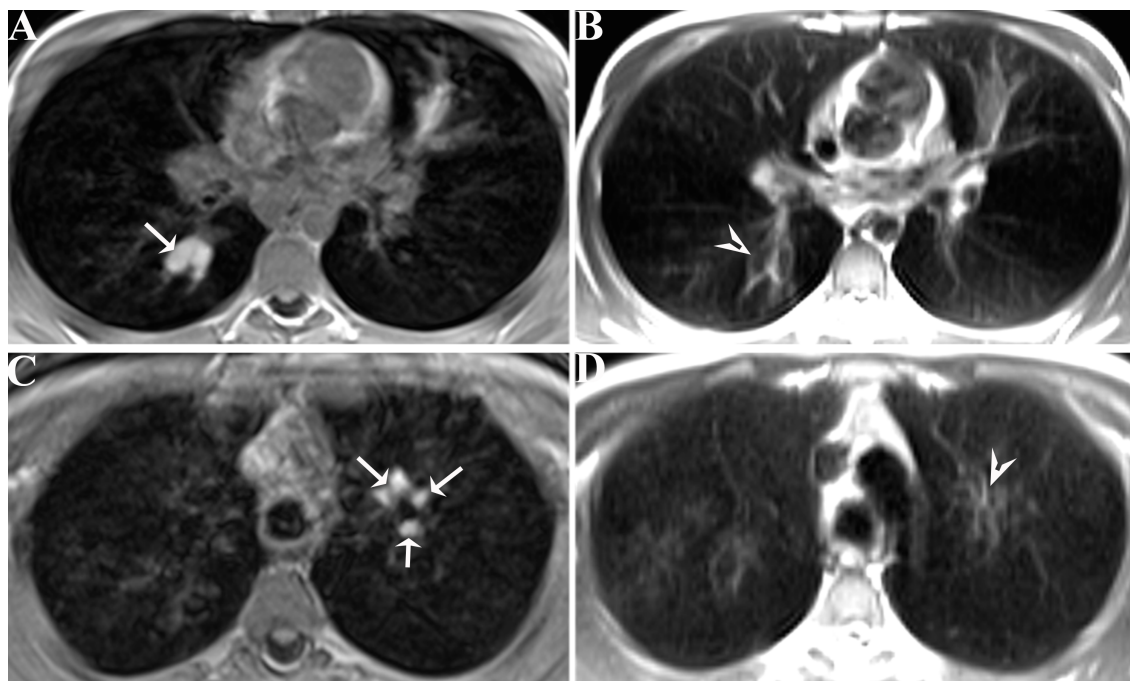


Figure 10. Séquences conventionnelles montrant des impactions mucoïdes apparaissant en hypersignal T1 (A et C) et en hyposignal T2 (B et D), chez un patient pour lequel le diagnostic d'ABPA a été retenu.

Cet exemple montre que l'IRM peut aider au diagnostic d'ABPA, comme le fait le scanner, grâce aux séquences conventionnelles. Garg et al. ont déjà rapporté de tels aspects (91). Ces modifications d'atténuation et de signal semblent être en lien avec la présence de mucus déshydraté associé à des dépôts de sels de calcium, de manganèse et de fer dû à *A. Fumigatus*. Il est supposé que ces aspects correspondent au même processus que dans la sinusite allergique d'origine fongique, connue pour apparaître en franc hyposignal en pondération T2 (92).

3.3. Vers des explorations plus complètes

Grâce aux progrès techniques réalisés en terme de résolution spatiale et de signal, nous pensons que l'IRM se positionne comme une alternative de choix aux explorations scannographiques, et que des protocoles de surveillance, avec alternance d'un scanner et d'une IRM thoracique (un an sur deux, ou un an sur trois par exemple), pourraient être mis en place comme le proposent Sileo et al. (54). En l'absence totale d'irradiation, il pourrait même être envisagé de réaliser l'examen à intervalles rapprochés, plus d'une fois par an si nécessaire, notamment lors d'épisodes d'exacerbations.

Le développement de nouvelles thérapeutiques nécessite la mise en place d'études cliniques, et nous pensons que l'IRM pourrait, à l'avenir, après avoir démontré sa capacité à monitorer les altérations structurales dans le temps, être utilisée comme outil d'évaluation fiable, sensible, reproductible et non irradiant.

Un bilan remnographique complet avec exploration des poumons, et dans le même temps, d'autres régions anatomiques atteintes dans la mucoviscidose pourrait aussi être envisagé :

- une **exploration abdominale** pourrait être effectuée, pour rechercher des signes de cirrhose, d'hypertension portale, de pathologie pancréatique, ou en cas de survenue de cancer digestif.
- de même, une IRM **des sinus de la face** pourrait être couplée à l'IRM pulmonaire, chez des patients symptomatiques. Elle pourrait être intéressante pour évaluer la réponse au traitement des sinusites chroniques, chez les patients sous Ivacaftor notamment (93).

V. Conclusion

L'espérance de vie des malades atteints de mucoviscidose augmente de façon régulière, et le développement de nouvelles thérapeutiques ouvre des perspectives très encourageantes pour améliorer davantage le pronostic. L'imagerie thoracique permet de suivre l'évolution de l'atteinte respiratoire, responsable d'une grande part de la morbi-mortalité, et d'adapter la prise en charge. Nous pensons qu'une alternative au scanner pour l'évaluation de la morphologie pulmonaire devient nécessaire afin de limiter les risques des expositions répétées. Notre étude a permis de montrer que la séquence PETRA présentait une bonne concordance avec le scanner dans l'évaluation des altérations structurales de la mucoviscidose, sans nécessité d'injection de produit de contraste. Ainsi, nous pensons que l'IRM pulmonaire pourrait être appropriée comme alternative au scanner dans le suivi à long terme des malades. Sa supériorité, en terme de caractérisation tissulaire et d'évaluation fonctionnelle, pourrait donner lieu à la mise en place de protocoles morpho-fonctionnels complets permettant d'évaluer différents aspects de l'atteinte respiratoire lors d'un seul et même examen.

Annexes :

Examen	Suivi Trimestriel	Bilan annuel
ECBC (examen cyto bactériologique des crachats)	+	+
Spirométrie (à partir de 5-6 ans)	+	+
EFR complète dès que réalisable (5-6 ans) (capacité pulmonaire totale, volume résiduel)	-	+
Gaz du sang	+ (si SaO ₂ <92%)	+ (si SaO ₂ <92%)
Saturation en oxygène (SaO₂)	+	+
Echographie abdominale	-	+
IRM ou TDM des sinus	-	Selon symptômes
Radiographie thoracique face (et profil)	-	+
Tomodensitométrie thoracique	-	Selon contexte

Annexe 1. Recommandations pour les examens complémentaires dans le suivi de la mucoviscidose. D'après le Protocole National de Diagnostic et de Soins. Haute Autorité de Santé. Novembre 2006.

Summary of the CT Scoring System

Category	Scores			
	0	1	2	3
Severity of bronchiectasis	Absent	Mild (luminal diameter slightly greater than diameter of adjacent blood vessel)	Moderate (lumen 2-3 times the diameter of vessel)	Severe (lumen >3 times diameter of vessel)
Peribronchial thickening	Absent	Mild (wall thickness equal to diameter of adjacent vessel)	Moderate (wall thickness greater than and up to twice the diameter of adjacent vessel)	Severe (wall thickness >2 times the diameter of adjacent vessel)
Extent of bronchiectasis (no. of BP segments)	Absent	1-5	6-9	>9
Extent of mucus plugging (no. of BP segments)	Absent	1-5	6-9	>9
Sacculations or abscesses (no. of BP segments)	Absent	1-5	6-9	>9
Generations of bronchial divisions involved (bronchiectasis/plugging)	Absent	Up to 4th generation	Up to 5th generation	Up to 6th generation and distal
No. of bullae	Absent	Unilateral (not >4)	Bilateral (not >4)	>4
Emphysema (no. of BP segments)	Absent	1-5	>5	...
Collapse/consolidation	Absent	Subsegmental	Segmental/lobar	...

Note.—Calculate the CT score from this table. Add the letter *P* for plugging and *T* for peribronchial thickening when present. Subtract the CT score from 25 to determine the patient's score. The latter can be used with the Doershuk modification of the Shwachman-Kulczycki clinical scoring system (6). BP = bronchopulmonary.

Annexe 2. Score scanographique de Bhalla. Source : Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. Radiology. juin 1991;179(3):783-8.

Bronchiectasis score (range, 0-12)	=	Extent of bronchiectasis in central lung 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3-2/3 of lobe 3 ≥2/3 of lobe	+	Extent of bronchiectasis in peripheral lung 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3-2/3 of lobe 3 ≥2/3 of lobe	×	Average bronchiectasis size multiplier Average Multiplier size 0.5 = 0 1 = 1 1.5 = 1.25 2.0 = 1.5 2.5 = 1.75 3 = 2
Where average bronchiectasis size	=	Size of largest dilated bronchus 1 ≤2x 2 = 2x-3x 3 ≥3x	+	Average size of dilated bronchi 1 ≤2x 2 = 2x-3x 3 ≥3x	+	2
Mucous plugging score (range, 0-6)	=	Extent of mucous plugging in central lung 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3-2/3 of lobe 3 ≥2/3 of lobe	+	Extent of mucous plugging in peripheral lung 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3-2/3 of lobe 3 ≥2/3 of lobe		
Peribronchial thickening score (range, 0-9)	=	Extent of peribronchial thickening in central lung 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3-2/3 of lobe 3 ≥2/3 of lobe	+	Extent of peribronchial thickening in peripheral lung 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3-2/3 of lobe 3 ≥2/3 of lobe	×	Severity of peribronchial thickening 1 = mild 1.25 = moderate 1.5 = severe
Parenchyma score (range, 0-9)	=	Extent of dense parenchymal opacity 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3-2/3 of lobe 3 ≥2/3 of lobe	+	Extent of ground glass opacity 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3-2/3 of lobe 3 ≥2/3 of lobe	+	Extent of cysts or bullae 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3-2/3 of lobe 3 ≥2/3 of lobe
Hyperinflation score (range, 0-4.5)	=	Extent of air trapping 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3-2/3 of lobe 3 ≥2/3 of lobe	×	Appearance of air trapping 1 = subsegmental 1.5 = segmental or larger		

Annexe 3. Score scanographique de Brody. Source : Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. J Pediatr. juill 2004;145(1):32-8.

Parameter	Right			Left			Maximal parameter / global score
	UL	ML	LL	UL	LG	LL	
1. Bronchiectasis/wall thickening							12
2. Mucus plugging							12
3. Abscesses/sacculations							12
4. Consolidation							12
5. Special findings							12
6. Perfusion size							12
Maximal lobar / global score	12	12	12	12	12	12	72

UL = upper lobe; ML = middle lobe; LL = lower lobe; LG = lingula.

Each finding was scored to be absent (0), within less than 50% of the lobe (1) or throughout more than 50% of the lobe (2).

Annexe 4. Score IRM d'Eichinger. Source : Eichinger M, Heussel C-P, Kauczor H-U, Tiddens H, Puderbach M. Computed tomography and magnetic resonance imaging in cystic fibrosis lung disease. J Magn Reson Imaging JMRI. déc 2010;32(6):1370-8.

	CT	PETRA	T1	T2
Heart motion				
Blurring	1.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0
Respiratory motion				
Streak	NA	1.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.9 ± 0.3
Blurring	0.0 ± 0.0	0.9 ± 0.3	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3
Beam hardening	1.0 ± 0.0	NA	NA	NA

Data are mean associated with standard deviation
NA: not applicable

Annexe 5. Evaluation des artefacts en scanner et en IRM

Références :

1. Registre et muco en chiffres [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2015 [cité 23 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/registre-et-muco-en-chiffres>
2. Orphanet: Mucoviscidose [Internet]. [cité 23 févr 2016]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=586
3. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 8 sept 1989;245(4922):1066-73.
4. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. nov 1996;154(5):1229-56.
5. Helbich TH, Heinz-Peer G, Eichler I, Wunderbaldinger P, Götz M, Wojnarowski C, et al. Cystic fibrosis: CT assessment of lung involvement in children and adults. *Radiology*. nov 1999;213(2):537-44.
6. Raju SV, Jackson PL, Courville CA, McNicholas CM, Sloane PA, Sabbatini G, et al. Cigarette smoke induces systemic defects in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 déc 2013;188(11):1321-30.
7. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 oct 2003;168(8):918-51.
8. Pezzulo AA, Tang XX, Hoegger MJ, Alaiwa MHA, Ramachandran S, Moninger TO, et al. Reduced airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosis lung. *Nature*. 5 juill 2012;487(7405):109-13.
9. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. avr 1995;151(4):1075-82.
10. Armstrong DS, Hook SM, Jansen KM, Nixon GM, Carzino R, Carlin JB, et al. Lower airway inflammation in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. déc 2005;40(6):500-10.
11. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet Lond Engl*. 30 mai 2009;373(9678):1891-904.
12. Maisonneuve P, Marshall BC, Lowenfels AB. Risk of pancreatic cancer in patients with cystic fibrosis. *Gut*. sept 2007;56(9):1327-8.
13. Maisonneuve P, Marshall BC, Knapp EA, Lowenfels AB. Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. *J Natl Cancer Inst*. 16 janv 2013;105(2):122-9.
14. Zuelzer WW, Newton WA. The pathogenesis of fibrocystic disease of the pancreas; a study of 36 cases with special reference to the pulmonary lesions. *Pediatrics*. juill 1949;4(1):53-69.
15. Wielpütz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, Stahl M, Fritzscheing E, Sommerburg O, et al. Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 avr 2014;189(8):956-65.
16. Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 23 mai

2013;368(21):1963-70.

17. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. mars 1959;23(3):545-9.
18. Eckford PDW, Li C, Ramjeesingh M, Bear CE. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) potentiator VX-770 (ivacaftor) opens the defective channel gate of mutant CFTR in a phosphorylation-dependent but ATP-independent manner. *J Biol Chem*. 26 oct 2012;287(44):36639-49.
19. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 3 nov 2011;365(18):1663-72.
20. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juin 2013;187(11):1219-25.
21. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 16 juill 2015;373(3):220-31.
22. Sermet-Gaudelus I, Couderc L, Vrielynck S, Brouard J, Weiss L, Wizla N, et al. [National French guidelines for management of infants with cystic fibrosis]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. juin 2014;21(6):654-62.
23. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H, Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. mars 2005;4(1):7-26.
24. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr*. juill 2004;145(1):32-8.
25. Rosenfeld M. An overview of endpoints for cystic fibrosis clinical trials: one size does not fit all. *Proc Am Thorac Soc*. 1 août 2007;4(4):299-301.
26. Tiddens HAWM. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. sept 2002;34(3):228-31.
27. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Mayo JR, Woods R, Paré PD, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. janv 2004;23(1):93-7.
28. de Jong PA, Lindblad A, Rubin L, Hop WCJ, de Jongste JC, Brink M, et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax*. janv 2006;61(1):80-5.
29. Terheggen-Lagro S, Truijens N, van Poppel N, Gulmans V, van der Laag J, van der Ent C. Correlation of six different cystic fibrosis chest radiograph scoring systems with clinical parameters. *Pediatr Pulmonol*. juin 2003;35(6):441-5.
30. Brasfield D, Hicks G, Soong S, Peters J, Tiller R. Evaluation of scoring system of the chest radiograph in cystic fibrosis: a collaborative study. *AJR Am J Roentgenol*. juin 1980;134(6):1195-8.
31. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. juin 1991;179(3):783-8.
32. Brody AS, Kosorok MR, Li Z, Broderick LS, Foster JL, Laxova A, et al. Reproducibility of a scoring system for computed tomography scanning in cystic

- fibrosis. *J Thorac Imaging*. mars 2006;21(1):14-21.
33. de Jong PA, Ottink MD, Robben SGF, Lequin MH, Hop WCJ, Hendriks JJE, et al. Pulmonary disease assessment in cystic fibrosis: comparison of CT scoring systems and value of bronchial and arterial dimension measurements. *Radiology*. mai 2004;231(2):434-9.
 34. Loeve M, Krestin GP, Rosenfeld M, de Bruijne M, Stick SM, Tiddens HA. Chest computed tomography: a validated surrogate endpoint of cystic fibrosis lung disease? *Eur Respir J*. sept 2013;42(3):844-57.
 35. Hansell DM, Strickland B. High-resolution computed tomography in pulmonary cystic fibrosis. *Br J Radiol*. janv 1989;62(733):1-5.
 36. Brody AS, Sucharew H, Campbell JD, Millard SP, Molina PL, Klein JS, et al. Computed tomography correlates with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 nov 2005;172(9):1128-32.
 37. Brody AS, Molina PL, Klein JS, Rothman BS, Ramagopal M, Swartz DR. High-resolution computed tomography of the chest in children with cystic fibrosis: support for use as an outcome surrogate. *Pediatr Radiol*. oct 1999;29(10):731-5.
 38. Egelhoff JC, Ball WS, Koch BL, Parks TD. Safety and efficacy of sedation in children using a structured sedation program. *AJR Am J Roentgenol*. mai 1997;168(5):1259-62.
 39. Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol*. févr 2001;176(2):289-96.
 40. Berrington de González A, Mahesh M, Kim K-P, Bhargavan M, Lewis R, Mettler F, et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch Intern Med*. 14 déc 2009;169(22):2071-7.
 41. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res*. févr 1994;137(2 Suppl):S68-97.
 42. Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. *Radiat Res*. juill 1996;146(1):1-27.
 43. Tubiana M, Feinendegen LE, Yang C, Kaminski JM. The linear no-threshold relationship is inconsistent with radiation biologic and experimental data. *Radiology*. avr 2009;251(1):13-22.
 44. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2 [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2006 [cité 25 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.nap.edu/catalog/11340>
 45. ICRP: Low-dose Extrapolation of Radiation-Related Cancer Risk [Internet]. [cité 25 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.icrp.org/page.asp?id=79>
 46. Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, et al. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *Lancet Haematol*. juill 2015;2(7):e276-81.
 47. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*. 4 août 2012;380(9840):499-505.
 48. de Jong PA, Mayo JR, Golmohammadi K, Nakano Y, Lequin MH, Tiddens HAWM, et al. Estimation of cancer mortality associated with repetitive computed tomography scanning. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 janv 2006;173(2):199-203.

49. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2010 Report to the General Assembly. Summary of low-dose radiation effects on health. New York: United Nations, 2011.
50. Loeve M, Lequin MH, de Bruijne M, Hartmann IJC, Gerbrands K, van Straten M, et al. Cystic fibrosis: are volumetric ultra-low-dose expiratory CT scans sufficient for monitoring related lung disease? *Radiology*. oct 2009;253(1):223-9.
51. O'Connor OJ, Vandeleur M, McGarrigle AM, Moore N, McWilliams SR, McSweeney SE, et al. Development of low-dose protocols for thin-section CT assessment of cystic fibrosis in pediatric patients. *Radiology*. déc 2010;257(3):820-9.
52. Ley-Zaporozhan J, Ley S, Eberhardt R, Kauczor H-U, Heussel CP. Visualization of morphological parenchymal changes in emphysema: comparison of different MRI sequences to 3D-HRCT. *Eur J Radiol*. janv 2010;73(1):43-9.
53. Eichinger M, Heussel C-P, Kauczor H-U, Tiddens H, Puderbach M. Computed tomography and magnetic resonance imaging in cystic fibrosis lung disease. *J Magn Reson Imaging JMRI*. déc 2010;32(6):1370-8.
54. Sileo C, Corvol H, Boelle P-Y, Blondiaux E, Clement A, Ducou Le Pointe H. HRCT and MRI of the lung in children with cystic fibrosis: comparison of different scoring systems. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. mars 2014;13(2):198-204.
55. Chung JH, Little BP, Forssen AV, Yong J, Nambu A, Kazlouski D, et al. Proton MRI in the evaluation of pulmonary sarcoidosis: comparison to chest CT. *Eur J Radiol*. déc 2013;82(12):2378-85.
56. Attenberger UI, Morelli JN, Henzler T, Buchheidt D, Fink C, Schoenberg SO, et al. 3 Tesla proton MRI for the diagnosis of pneumonia/lung infiltrates in neutropenic patients with acute myeloid leukemia: initial results in comparison to HRCT. *Eur J Radiol*. janv 2014;83(1):e61-6.
57. Wielpütz M, Kauczor H-U. MRI of the lung: state of the art. *Diagn Interv Radiol Ank Turk*. août 2012;18(4):344-53.
58. Failo R, Wielopolski PA, Tiddens HAWM, Hop WCJ, Mucelli RP, Lequin MH. Lung morphology assessment using MRI: a robust ultra-short TR/TE 2D steady state free precession sequence used in cystic fibrosis patients. *Magn Reson Med*. févr 2009;61(2):299-306.
59. Grodzki DM, Jakob PM, Heismann B. Ultrashort echo time imaging using pointwise encoding time reduction with radial acquisition (PETRA). *Magn Reson Med*. févr 2012;67(2):510-8.
60. Dournes G, Grodzki D, Macey J, Girodet P-O, Fayon M, Chateil J-F, et al. Quiet Submillimeter MR Imaging of the Lung Is Feasible with a PETRA Sequence at 1.5 T. *Radiology*. 13 mars 2015;141655.
61. Heismann B, Ott M, Grodzki D. Sequence-based acoustic noise reduction of clinical MRI scans. *Magn Reson Med*. mars 2015;73(3):1104-9.
62. Ida M, Wakayama T, Nielsen ML, Abe T, Grodzki DM. Quiet T1-weighted imaging using PETRA: initial clinical evaluation in intracranial tumor patients. *J Magn Reson Imaging JMRI*. févr 2015;41(2):447-53.
63. Puderbach M, Eichinger M, Haeselbarth J, Ley S, Kopp-Schneider A, Tuengerthal S, et al. Assessment of morphological MRI for pulmonary changes in cystic fibrosis (CF) patients: comparison to thin-section CT and chest x-ray. *Invest Radiol*. oct 2007;42(10):715-25.
64. Eichinger M, Optazaitte D-E, Kopp-Schneider A, Hintze C, Biederer J, Niemann A, et

- al. Morphologic and functional scoring of cystic fibrosis lung disease using MRI. *Eur J Radiol.* juin 2012;81(6):1321-9.
65. Eichinger M, Puderbach M, Fink C, Gahr J, Ley S, Plathow C, et al. Contrast-enhanced 3D MRI of lung perfusion in children with cystic fibrosis--initial results. *Eur Radiol.* oct 2006;16(10):2147-52.
66. Puderbach M, Eichinger M, Gahr J, Ley S, Tuengerthal S, Schmähl A, et al. Proton MRI appearance of cystic fibrosis: comparison to CT. *Eur Radiol.* mars 2007;17(3):716-24.
67. Thomson LK, Thomson PC, Kingsmore DB, Blessing K, Daly CD, Cowper SE, et al. Diagnosing nephrogenic systemic fibrosis in the post-FDA restriction era. *J Magn Reson Imaging JMRI.* mai 2015;41(5):1268-71.
68. White GW, Gibby WA, Tweedle MF. Comparison of Gd(DTPA-BMA) (Omniscan) versus Gd(HP-DO3A) (ProHance) relative to gadolinium retention in human bone tissue by inductively coupled plasma mass spectroscopy. *Invest Radiol.* mars 2006;41(3):272-8.
69. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology.* mars 2014;270(3):834-41.
70. Jost G, Lenhard DC, Sieber MA, Lohrke J, Frenzel T, Pietsch H. Signal Increase on Unenhanced T1-Weighted Images in the Rat Brain After Repeated, Extended Doses of Gadolinium-Based Contrast Agents: Comparison of Linear and Macrocyclic Agents. *Invest Radiol.* févr 2016;51(2):83-9.
71. Kanda T, Fukusato T, Matsuda M, Toyoda K, Oba H, Kotoku J 'ichi, et al. Gadolinium-based Contrast Agent Accumulates in the Brain Even in Subjects without Severe Renal Dysfunction: Evaluation of Autopsy Brain Specimens with Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy. *Radiology.* juill 2015;276(1):228-32.
72. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology.* juin 2015;275(3):772-82.
73. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* mai 2014;13 Suppl 1:S23-42.
74. Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* déc 2009;155(6 Suppl):S73-93.
75. Wielpütz MO, Heußel CP, Herth FJF, Kauczor H-U. Radiological diagnosis in lung disease: factoring treatment options into the choice of diagnostic modality. *Dtsch Ärztebl Int.* 14 mars 2014;111(11):181-7.
76. Burgel P-R, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J.* juill 2015;46(1):133-41.
77. Chevreul K, Berg Brigham K, Michel M, Rault G, BURQOL-RD Research Network. Costs and health-related quality of life of patients with cystic fibrosis and their carers in France. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* mai 2015;14(3):384-91.
78. Mothersill C, Seymour C. Implications for human and environmental health of low doses of ionising radiation. *J Environ Radioact.* juill 2014;133:5-9.

79. Martin LM, Marples B, Lynch TH, Hollywood D, Marignol L. Exposure to low dose ionising radiation: molecular and clinical consequences. *Cancer Lett.* 28 sept 2013;338(2):209-18.
80. Murphy KP, O'Connell OJ, O'Connor OJ, Plant BJ, Maher MM. Cumulative radiation exposure to abdominal organs in patients with cystic fibrosis should not be forgotten. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 oct 2014;190(8):961-2.
81. Buzan MTA, Eichinger M, Kreuter M, Kauczor H-U, Herth FJ, Warth A, et al. T2 mapping of CT remodelling patterns in interstitial lung disease. *Eur Radiol.* nov 2015;25(11):3167-74.
82. Salerno M, Altes TA, Mugler JP, Nakatsu M, Hatabu H, de Lange EE. Hyperpolarized noble gas MR imaging of the lung: potential clinical applications. *Eur J Radiol.* oct 2001;40(1):33-44.
83. Fain S, Schiebler ML, McCormack DG, Parraga G. Imaging of lung function using hyperpolarized helium-3 magnetic resonance imaging: Review of current and emerging translational methods and applications. *J Magn Reson Imaging JMRI.* déc 2010;32(6):1398-408.
84. Donnelly LF, MacFall JR, McAdams HP, Majure JM, Smith J, Frush DP, et al. Cystic fibrosis: combined hyperpolarized ³He-enhanced and conventional proton MR imaging in the lung--preliminary observations. *Radiology.* sept 1999;212(3):885-9.
85. Koumellis P, van Beek EJR, Woodhouse N, Fichele S, Swift AJ, Paley MNJ, et al. Quantitative analysis of regional airways obstruction using dynamic hyperpolarized ³He MRI-preliminary results in children with cystic fibrosis. *J Magn Reson Imaging JMRI.* sept 2005;22(3):420-6.
86. Jakob PM, Wang T, Schultz G, Hebestreit H, Hebestreit A, Hahn D. Assessment of human pulmonary function using oxygen-enhanced T(1) imaging in patients with cystic fibrosis. *Magn Reson Med.* mai 2004;51(5):1009-16.
87. Maturu VN, Agarwal R. Prevalence of Aspergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* déc 2015;45(12):1765-78.
88. Logan PM, Müller NL. High-attenuation mucous plugging in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Can Assoc Radiol J J Assoc Can Radiol.* oct 1996;47(5):374-7.
89. Agarwal R. High attenuation mucoid impaction in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *World J Radiol.* 28 janv 2010;2(1):41-3.
90. Morozov A, Applegate KE, Brown S, Howenstine M. High-attenuation mucus plugs on MDCT in a child with cystic fibrosis: potential cause and differential diagnosis. *Pediatr Radiol.* juin 2007;37(6):592-5.
91. Garg MK, Gupta P, Agarwal R, Sodhi KS, Khandelwal N. MRI: a new paradigm in imaging evaluation of allergic bronchopulmonary aspergillosis? *Chest.* févr 2015;147(2):e58-9.
92. Aribandi M, McCoy VA, Bazan C. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* oct 2007;27(5):1283-96.
93. Hayes D, McCoy KS, Sheikh SI. Improvement of sinus disease in cystic fibrosis with ivacaftor therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 août 2014;190(4):468.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Serment réactualisé par le Professeur Hoerni, et adopté par le conseil de l'ordre en 1996.