



**HAL**  
open science

# Évaluation de l'intérêt du suivi hépatique par une échographie annuelle dans la mucoviscidose : étude descriptive dans une cohorte pédiatrique depuis le dépistage néonatal systématique

Natacha Drubbele

## ► To cite this version:

Natacha Drubbele. Évaluation de l'intérêt du suivi hépatique par une échographie annuelle dans la mucoviscidose : étude descriptive dans une cohorte pédiatrique depuis le dépistage néonatal systématique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01952891

**HAL Id: dumas-01952891**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01952891v1>**

Submitted on 12 Dec 2018

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

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



Faculté  
de Médecine  
Aix-Marseille Université

**Evaluation de l'intérêt du suivi hépatique par une échographie annuelle dans la mucoviscidose : étude descriptive dans une cohorte pédiatrique depuis le dépistage néonatal systématique.**

## **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE Le 18 Mai**

**2018**

**Par Madame Natacha DRUBBELE Née le 5**

**juin 1989 à Toulon (83)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PÉDIATRIE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur DUBUS Jean-Christophe**

**Président**

**Monsieur le Professeur PETIT Philippe**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) FABRE Alexandre**

**Directeur**

**Madame le Docteur STREMLER-LE BEL Nathalie**

**Assesseur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DE MEDECINE

**Doyen** : Georges LEONETTI

**Vice-Doyen aux Affaires Générales** : Patrick DESSI

**Vice-Doyen aux Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Assesseurs :**

- \* aux Etudes : Jean-Michel VITON
- \* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- \* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- \* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- \* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- \* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- \* aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission :**

- \* 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- \* 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- \* 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- \* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- \* DU-DIU : Véronique VITTON
- \* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- \* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- \* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- \* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- \* Relations Internationales : Philippe PAROLA
- \* Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : \* Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service :**

- \* Communication : Laetitia DELOUIS
- \* Examens : Caroline MOUTTET
- \* Logistique : Joëlle FRAVEGA
- \* Maintenance : Philippe KOCK
- \* Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	<p>AGOSTINI Serge            ALDIGHERI René            ALESSANDRINI Pierre            ALLIEZ Bernard            AQUARON Robert            ARGEME Maxime            ASSADOURIAN Robert            AUFFRAY Jean-Pierre            AUTILLO-TOUATI Amapola            AZORIN Jean-Michel            BAILLE Yves            BARDOT Jacques            BARDOT André            BERARD Pierre            BERGOIN Maurice            BERNARD Dominique            BERNARD Jean-Louis            BERNARD Pierre-Marie            BERTRAND Edmond            BISSET Jean-Pierre            BLANC Bernard            BLANC Jean-Louis            BOLLINI Gérard            BONGRAND Pierre            BONNEAU Henri            BONNOIT Jean            BORY Michel            BOTTA Alain            BOURGEADE Augustin            BOUVENOT Gilles            BOUYALA Jean-Marie            BREMOND Georges            BRICOT René            BRUNET Christian            BUREAU Henri            CAMBOULIVES Jean            CANNONI Maurice            CARTOUZOU Guy</p> <p>CHAMLIAN Albert            CHARREL Michel            CHAUVEL Patrick            CHOUX Maurice            CIANFARANI François            CLEMENT Robert            COMBALBERT André            CONTE-DEVOLX Bernard            CORRIOL Jacques            COULANGE Christian            DALMAS Henri            DE MICO Philippe            DELARQUE Alain            DEVIN Robert            DEVRED Philippe            DJIANE Pierre            DONNET Vincent            DUCASSOU Jacques            DUFOUR Michel            DUMON Henri            FARNARIER Georges            FAVRE Roger            FIECHI Marius</p>	MM	<p>FIGARELLA Jacques            FONTES Michel            FRANCOIS Georges            FUENTES Pierre            GABRIEL Bernard            GALINIER Louis            GALLAIS Hervé            GAMERRE Marc            GARCIN Michel            GARNIER Jean-Marc            GAUTHIER André            GERARD Raymond            GEROLAMI-SANTANDREA André            GIUDICELLI Roger            GIUDICELLI Sébastien            GOUDARD Alain            GOUIN François            GRISOLI François            GROULIER Pierre            HADIDA/SAYAG Jacqueline            HASSOUN Jacques            HEIM Marc            HOUEL Jean            HUGUET Jean-François            JAQUET Philippe            JAMMES Yves            JOUVE Paulette            JUHAN Claude            JUIN Pierre            KAPHAN Gérard            KASBARIAN Michel            KLEISBAUER Jean-Pierre            LACHARD Jean            LAFFARGUE Pierre            LAUGIER René            LEVY Samuel            LOUCHET Edmond            LOUIS René            LUCIANI Jean-Marie            MAGALON Guy            MAGNAN Jacques            MALLAN- MANCINI Josette            MALMEJAC Claude            MATTEI Jean François            MERCIER Claude            METGE Paul            MICHOTEY Georges            MILLET Yves            MIRANDA François            MONFORT Gérard            MONGES André            MONGIN Maurice            MONTIES Jean-Raoul            NAZARIAN Serge            NICOLI René            NOIRCLERC Michel            OLMER Michel            OREHEK Jean            PAPY Jean-Jacques            PAULIN Raymond            PELOUX Yves            PENAUD Antony</p>
----	---	----	---

MM

PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jean-Claude  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs  
DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs  
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs  
O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs  
P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs  
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président  
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs  
A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs  
H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur  
W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs  
S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs  
E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur  
P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs  
R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur  
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
<b>2000</b>	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
<b>2001</b>	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
<b>2002</b>	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
<b>2003</b>	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
<b>2004</b>	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
<b>2005</b>	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
<b>2006</b>	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
<b>2007</b>	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016



**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYSS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine  
PAGANELLI Franck  
PANUEL Michel  
PAPAZIAN Laurent  
PAROLA Philippe  
PARRATTE Sébastien  
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure  
PELLETIER Jean  
PETIT Philippe  
PHAM Thao  
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique  
PIQUET Philippe  
PIRRO Nicolas  
POINSO François  
RACCAH Denis  
RAOULT Didier  
REGIS Jean  
REYNAUD/GAUBERT Martine  
REYNAUD Rachel  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth  
*RIDINGS Bernard Surnombre*

ROCHE Pierre-Hugues  
ROCH Antoine  
ROCHWERGER Richard  
ROLL Patrice  
ROSSI Dominique  
ROSSI Pascal  
ROUDIER Jean  
SALAS Sébastien  
*SAMBUC Roland Surnombre*  
SARLES Jacques  
SARLES/PHILIP Nicole  
SCAVARDA Didier  
SCHLEINITZ Nicolas  
SEBAG Frédéric  
SEITZ Jean-François  
SIELEZNEFF Igor  
SIMON Nicolas  
STEIN Andréas  
TAIEB David  
THIRION Xavier  
THOMAS Pascal

THUNY Franck  
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès  
TRIGLIA Jean-Michel  
TROPANO Patrick  
TSIMARATOS Michel  
TURRINI Olivier  
VALERO René  
VAROQUAUX Arthur Damien  
VELLY Lionel  
VEY Norbert  
VIDAL Vincent  
VIENS Patrice  
VILLANI Patrick  
VITON Jean-Michel  
VITTON Véronique  
VIEHWEGER Heide Elke  
VIVIER Eric  
XERRI Luc

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
FILIPPI Simon

### **PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL**

BURKHART Gary

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud ( <i>Disponibilité</i> )	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE  
; MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
KERBAUL François (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
*MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre*  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
MICHELET Pierre (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
*ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre*  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
*LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre*  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

#### **CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
CURVALE Georges (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU-PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH)  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

#### **CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony (PU-PH)  
HOUVENAEHEL Gilles (PU-PH)  
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Sumombre*  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

#### **CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
DODDOLI Christophe (PU-PH)  
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
MACE Loïc (PU-PH)  
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

#### **CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
AMABILE Philippe (PU-PH)  
BARTOLI Michel (PU-PH)  
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

#### **HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Sumombre*  
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*  
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

#### **DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

#### **DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

#### **ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

#### **PIDEMOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
BOYER Laurent (PU-PH)  
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)  
GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
SAMBUC Roland (PU-PH) *Sumombre*  
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

#### **CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERROT Thierry (PU-PH)  
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

#### **CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

#### **CHIRURGIE PLASTIQUE,**

#### **RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

#### **GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)  
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
SEITZ Jean-François (PU-PH)  
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

#### **GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
KRAHN Martin (PU-PH)  
LEVY Nicolas (PU-PH)  
MONCLA Anne (PU-PH)  
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
TOGA Caroline (MCU-PH)  
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

#### **GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
BOUBLI Léon (PU-PH)  
BRETTELLE Florence (PU-PH)  
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
COURBIERE Blandine (PU-PH)  
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)  
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

#### **IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
OLIVE Daniel (PU-PH)  
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
ROBERT Philippe (MCU-PH)  
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

#### **MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
PAROLA Philippe (PU-PH)  
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

#### **MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
DISDIER Patrick (PU-PH)  
DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
*FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre*  
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
ROSSI Pascal (PU-PH)  
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

#### **NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
RACCAH Denis (PU-PH)  
VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*  
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

#### **ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

#### **OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
HOFFART Louis (PU-PH)  
MATONTI Frédéric (PU-PH)  
*RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre*

#### **HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
COSTELLO Régis (PU-PH)  
CHIARONI Jacques (PU-PH)  
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

#### **MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

LEONETTI Georges (PU-PH)  
PELLISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)  
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

#### **MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
VITON Jean-Michel (PU-PH)

#### **MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

#### **NEPHROLOGIE 5203**

*BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre*  
BRUNET Philippe (PU-PH)  
BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
MOAL Valérie (PU-PH)

#### **NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
FUENTES Stéphane (PU-PH)  
REGIS Jean (PU-PH)  
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
GRAILLON Thomas (MCU PH)

#### **NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
FELICIAN Olivier (PU-PH)  
PELLETIER Jean (PU-PH)

#### **PEDEPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
NICOLLAS Richard (PU-PH)  
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

DESSEIN Alain (PU-PH) *Surnombre*

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
MARY Charles (MCU-PH)  
RANQUE Stéphane (MCU-PH)  
TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
MICHEL Gérard (PU-PH)  
MILH Mathieu (PU-PH)  
REYNAUD Rachel (PU-PH)  
SARLES Jacques (PU-PH)  
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
FABRE Alexandre (MCU-PH)  
OUDIN Claire (MCU-PH)  
OVAERT Caroline (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
LANCON Christophe (PU-PH)  
NAUDIN Jean (PU-PH)

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
GIRARD Nadine (PU-PH)  
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
JACQUIER Alexis (PU-PH)  
MOULIN Guy (PU-PH)  
PANUEL Michel (PU-PH)  
PETIT Philippe (PU-PH)  
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
VIDAL Vincent (PU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
PHAM Thao (PU-PH)  
ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)  
VALLI Marc (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
BREGEON Fabienne (PU-PH)  
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
BONINI Francesca (MCU-PH)  
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)  
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)  
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)  
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018  
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)  
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
BARLESI Fabrice (PU-PH)  
CHANEZ Pascal (PU-PH)  
CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*  
GREILLIER Laurent (PU PH)  
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
BARTOLIN Robert (PU-PH) *Surnombre*  
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)



# REMERCIEMENTS

## *A mon Président de Jury*

### **Monsieur le Professeur Jean-Christophe DUBUS,**

Je suis très honorée que vous ayez accepté de présider dans mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre bienveillance, votre disponibilité, vos critiques et vos remarques qui m'ont éclairé tout au long de ce travail de thèse et de mémoire aussi. Lors de mon passage au CRCM, merci de m'avoir fait découvrir la médecine de consultation très enrichissante.

## *A mon Jury de thèse*

### **Monsieur le Professeur Philippe PETIT,**

Merci de m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse et d'avoir pu travailler à vos côtés.

Je vous remercie pour votre disponibilité, vos critiques percutantes et pertinentes qui m'ont beaucoup aidé.

### **Madame le Docteur Nathalie STREMLER-LE BEL,**

Merci pour ton soutien, ta franchise, pour m'avoir guidée et accompagnée tout au long de cette dernière ligne droite, mémoire et thèse.

Tu fais partie des personnes qui ont marqué mon parcours. J'ai beaucoup appris à tes côtés en tant qu'interne au 14<sup>ème</sup> tant sur le plan médical que sur le plan humain. J'ai pu découvrir pour la première fois la relation privilégiée patient-médecin en consultation lors de mon passage au CRCM. Cela m'a conforté dans le plaisir de suivre au long cours les patients.

### **Monsieur Le Docteur Alexandre FABRE, mon Directeur de thèse,**

Merci pour la confiance que tu as exprimé en mon confiant ce travail et pour m'avoir dirigé.

Je te remercie pour le temps que tu m'as consacré, pour ton soutien, pour tes précieux conseils et les réponses à toutes mes questions.

Tu m'as transmis le goût pour la gastropédiatrie. Tu m'as poussé tout au long de mon parcours : DIU, premier poster, mémoire et thèse.

Je suis très heureuse d'avoir pu travailler à tes côtés au 16<sup>ème</sup> et lors de ce travail.

# SOMMAIRE

## RESUME

## THESE

### 1. INTRODUCTION

### 2. MATERIEL ET METHODE

### 3. RESULTATS

3.1. Caractéristiques de la population d'étude.

3.2. Résultats du suivi annuel entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2016.

3.3. Résultats au cours de la première année de suivi.

3.4. Résultats à cinq ans de suivi.

3.5. Résultats au dernier suivi.

3.6. Traitement par AUDC.

### 4. DISCUSSION

### 5. CONCLUSION

### 6. BIBLIOGRAPHIE

## **RESUME :**

*Introduction :* La mucoviscidose est la maladie génétique grave la plus fréquente dans la population caucasienne. Grâce aux progrès thérapeutiques concernant la prise en charge respiratoire et l'augmentation de l'espérance de vie, l'atteinte hépatobiliaire est devenue un défi dans l'amélioration de la morbi-mortalité dans la mucoviscidose. Les sociétés savantes recommandent un suivi annuel comportant une échographie hépatique systématique.

*Objectif :* Nous avons évalué la pertinence d'une échographie annuelle systématique pour le dépistage de la maladie hépatique associée à la mucoviscidose depuis la mise place du dépistage néonatal.

*Matériel et méthode :* Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective descriptive sur la population pédiatrique du CRCM pédiatrique de Marseille, au centre hospitalier universitaire La Timone Enfants, du 1<sup>er</sup> janvier 2002 au 31 décembre 2016. Nous avons inclus tous les patients nés entre 2002 et 2011 ayant eu un diagnostic de mucoviscidose grâce au dépistage néonatal systématique. Les faux négatifs pour le dépistage néonatal et les patients ayant une forme frontière de mucoviscidose étaient exclus. Pour chaque consultation annuelle donnant lieu à une échographie hépatique nous avons recueilli les données cliniques, biologiques et les résultats de l'échographie. La maladie hépatique liée à la mucoviscidose était définie sur des critères internationaux cliniques, biologiques et échographiques.

*Résultats :* Quarante-quatre patients ont été inclus avec un suivi moyen de 9 ans soit trois cent cinquante-trois échographies hépatiques annuelles systématiques étudiées. Quatorze patients (31,8%) n'avaient eu aucune échographie hépatique systématique pathologique au cours du suivi. Deux patients (4,5%) avaient une cirrhose hépatique multi-nodulaire avec signes d'hypertension portale à la fin de la première décade.

*Conclusion :* Notre étude suggère la non pertinence d'une échographie annuelle systématique pour le suivi hépatique dans la mucoviscidose et oriente vers un suivi ciblé à des âges clés ou en cas d'anomalie clinique ou biologique persistante.

**Mots clés :** mucoviscidose, échographie, maladie hépatique, dépistage néonatal.

## 1. INTRODUCTION :

La mucoviscidose est une maladie génétique autosomique récessive qui concerne une naissance sur 4000 en Europe, ce qui en fait la plus fréquente des maladies héréditaires graves dans la population caucasienne. (1)

En 1989, la découverte du gène CFTR permet de comprendre la physiopathologie de la mucoviscidose.

Situé sur le chromosome 7, ce gène code pour une protéine transmembranaire appelée Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) : « un canal » dont le rôle est de réguler le transport d'ions chlore à travers la membrane cellulaire des organes exocrines. Les mutations du gène entraînent une altération de la protéine : soit son absence au pôle apical de la cellule soit son dysfonctionnement. Il en résulte une modification du transport d'ions avec une hyper-absorption des ions sodium et un défaut de sécrétion des ions chlore, le tout à l'origine d'un mucus visqueux. (1,2)

A ce jour, plus de 2000 mutations sont connues et réparties en six classes de gravité décroissante. La mutation F508 del, de classe II, est la plus fréquente et concerne 70 à 80% des patients atteints de mucoviscidose. (3,4)

La mucoviscidose se manifeste par une atteinte multi-organe notamment pulmonaire, pancréatique et hépatique.

En 2002, de par sa gravité et la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire précoce, la recherche de la mucoviscidose est incluse dans le dépistage néonatal systématique réalisé au troisième jour de vie grâce au dosage de la trypsine immuno-réactive (TIR). Le diagnostic de mucoviscidose est ensuite confirmé par un test de la sueur. La recherche des mutations pour la mucoviscidose et la suite de la prise en charge sont réalisées dans un centre de compétence. (5,6,7)

La mise en place de cette mesure nationale systématique dans les maternités et la création des Centres de Ressources et de Compétences (CRCM) ont permis une harmonisation de la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose.

Les trois principales causes de mortalité dans la mucoviscidose sont respiratoires, les complications de la transplantation et hépatiques.

Grâce aux progrès thérapeutiques concernant la prise en charge respiratoire et l'augmentation de l'espérance de vie, l'atteinte hépatobiliaire est devenue défi dans l'amélioration de la morbi-mortalité dans la mucoviscidose.

En effet cinq à 10% des patients développent une cirrhose multi-nodulaire au cours des dix premières années à l'origine de 2,8% des décès par mucoviscidose. (8, 9)

Le diagnostic de maladie hépatique associée à la mucoviscidose (CFLD) est difficile au stade précoce : l'atteinte hépatique, progressive, est fréquemment asymptomatique à la phase précoce et de phénotype hétérogène.

En l'absence de marqueur prédictif consensuel et compte tenu de difficultés diagnostiques de la maladie hépatique au stade pré-symptomatique, les sociétés savantes recommandent un suivi annuel comportant : un examen clinique, un dosage biologique des transaminases et des gammaglutamyl-transférases (GGT) et une échographie hépatique systématique. (5, 6, 7)

De plus, la définition de la maladie hépatique liée à la mucoviscidose est en constante évolution ces dernières décennies, sans consensus à l'échelle mondiale. Cela rend son épidémiologie difficile à évaluer et limite la généralisation des résultats difficile lors d'études sur le sujet. (8)

Malgré l'absence d'étude de haut grade ayant démontré son efficacité à long terme, la prise en charge de la maladie hépatique liée à la mucoviscidose (CFLD) repose essentiellement sur un traitement par acide Ursodesoxycholique (AUDC) à la posologie de 20 mg/kg/jour. (10-12)

Récemment, en 2017, les sociétés savantes européenne (ESPGHAN) et américaine (NASPGHAN) ont proposé une définition phénotypique de l'atteinte hépatique en rappelant notamment l'utilité des biomarqueurs comme le score de APRI (Aspartate Aminotransférase to Platelet Ratio Index), les micro-RNAs ou le FGF19 (Fibroblast Growth Factor 19) dans son évaluation. (8)

A ce jour, ces recommandations de bonnes pratiques n'ont pas fait l'objet d'étude depuis la mise en place du dépistage néonatal systématique en France.

Dans notre centre, au CRCM pédiatrique du CHU La Timone Enfants, nous nous posons la question de l'intérêt d'une échographie annuelle systématique car un grand nombre d'échographies nous semblent ne pas être non contributives pour la prise en charge des patients.

Notre avons souhaité évaluer les pratiques de cette échographie annuelle systématique pour le dépistage de la maladie hépatique dans la population pédiatrique depuis la mise en place du dépistage néonatal de la mucoviscidose.

Nos objectifs secondaires étaient : décrire les anomalies hépatiques à l'échographie, évaluer l'existence d'une corrélation biologie-échographie, évaluer l'intérêt du score de APRI comme score prédictif d'une atteinte hépatique et évaluer le bénéfice de l'échographie hépatique annuelle dans la prise en charge thérapeutique pour le patient atteint de mucoviscidose.

## **2. MATERIEL ET METHODES :**

### **2.1. Les patients :**

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective descriptive sur la population pédiatrique du CRCM pédiatrique de Marseille, au centre hospitalier universitaire La Timone Enfants, du 1<sup>er</sup> janvier 2002 au 31 décembre 2016.

Il s'agit d'un CRCM avec un recrutement régional regroupant des patients résidant dans les départements des Bouches du Rhône, du Vaucluse, du Var, des Hautes Alpes et de Corse, soit une file active de 137 patients âgés de 0 à 18 ans en 2016.

Nous avons inclus tous les patients nés entre 2002 et 2011 ayant eu un diagnostic de mucoviscidose grâce au dépistage néonatal systématique, confirmé par un test de la sueur et par la recherche de mutations pour la mucoviscidose, et suivis depuis au moins cinq ans au CRCM pédiatrique de Marseille. Ces enfants devaient avoir eu une échographie abdominale annuelle dans leur suivi.

Nous avons exclu les faux négatifs pour le dépistage néonatal de mucoviscidose et les patients ayant une forme frontière de mucoviscidose pauci symptomatique mono organe (formes CFTR-RD). (13)

### **2.2. Recueil des données :**

Pour chaque consultation annuelle donnant lieu à une échographie hépatique nous avons recueilli les données cliniques, biologiques et les résultats de l'échographie.

A l'examen clinique, nous avons relevé l'antécédent d'iléus méconial, les données anthropométriques (poids, taille et IMC), la présence ou non d'une hépatomégalie (HM), d'une splénomégalie (SPM) ou de signes d'hypertension portale et la prise d'un traitement par acide Ursodésoxycholique (AUDC) ou extraits pancréatiques.

A la biologie, nous avons recueilli le dosage des transaminases, Aspartate Amino transférase (ASAT) et Alanine Amino Transférase (ALAT), des Gamma Glutamyl transférases (GGT) et des plaquettes.

Comme dans la littérature, les transaminases étaient élevées si la valeur mesurée au bilan annuel était supérieure ou égale à une fois et demi la normale. Les GGT étaient élevées si elles étaient supérieures au seuil retenu par le laboratoire. (16-18)

Nous avons étudié le score de APRI (Aspartate Aminotransférase to Platelet Ratio Index) comme « biomarqueur » de l'atteinte hépatique. Il s'agit d'un rapport biologique égal à la valeur mesurée de ASAT sur la valeur de référence du laboratoire de ASAT fois cent divisé par la valeur mesurée des plaquettes. Dans la littérature, un rapport supérieur à 0,26 est en faveur d'une maladie hépatique liée à la mucoviscidose et un rapport supérieur à 0,45 est prédictif d'une fibrose. (19-23)

L'échographie hépatique était pathologique lors de la présence d'une stéatose, d'une hépatomégalie et/ ou splénomégalie, d'une déformation capsulaire à type de bords hépatiques irréguliers ou de nodules, de signes d'hypertension portale (splénomégalie, circulation collatérale, ascite). L'inhomogénéité du parenchyme n'a pas été prise en compte car il s'agit paramètre trop subjectif et sans impact sur le diagnostic échographique final de cirrhose.

Les anomalies pancréatiques, intestinales et la présence d'une mucocèle n'ont pas fait l'objet de notre étude.

Comme dans la littérature, la maladie hépatique liée à la mucoviscidose était définie dans notre étude par la présence d'au moins deux des critères suivants : (1, 8)

- 1/ Une hépatomégalie et/ou une splénomégalie confirmée à l'échographie,
- 2/ Une élévation de 2 paramètres biologiques parmi : ASAT, ALAT ou GGT,
- 3/ Une échographie hépatique pathologique comme définie ci-dessus.

Les patients étaient classés en cinq catégories selon leur résultat échographique :

1- Echographie normale : pas d'anomalie échographique entrant dans la définition de la maladie hépatique liée à la mucoviscidose comme décrite ci-dessus.



2- Stéatose hépatique : présence d'une hyper échogénicité du parenchyme hépatique plus marquée que celui du rein sous-jacent.

3- Déformation capsulaire : présence de bords hépatiques irréguliers ou de nodule(s) hépatique(s) sous capsulaires ou disséminés dans le parenchyme ; ces anomalies pouvant être ou non associées à une hépatomégalie ou une stéatose.

4- Hypertension portale : déformation capsulaire associée à une splénomégalie, une ascite ou des signes de circulation collatérale ; ces anomalies pouvant être ou non associées à une hépatomégalie ou une stéatose.

5- Hépatomégalie et/ou Splénomégalie isolée(s).

Il s'agissait d'une classification descriptive et non graduelle.

Nous nous sommes intéressés aux consultations annuelles dans leur globalité puis de manière plus ciblée aux consultations annuelles au cours de la première année, à cinq ans et aux consultations annuelles au dernier suivi.

### **2.3. Analyse statistique :**

Les données ont été collectées dans un tableur informatique Excel.

Moyennes, écarts-types, médianes et pourcentages ont été calculés grâce au logiciel Excel.

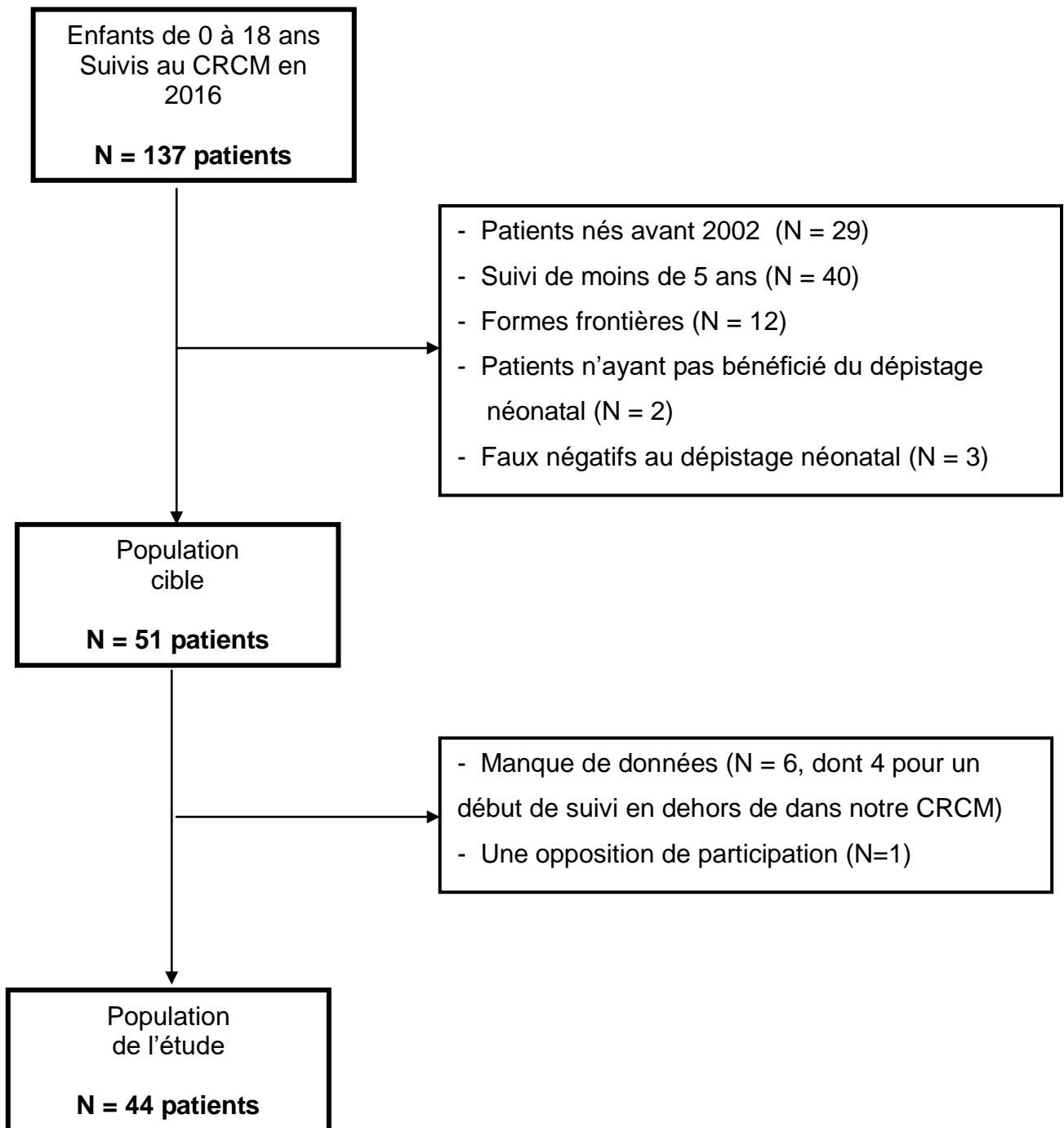
### **2.4. Aspects éthiques :**

Cette étude a été déclarée à la CNIL (n° d'enregistrement 2177381) et a reçu un avis favorable du comité éthique de la Société Française de Pédiatrie.

### 3. RESULTATS :

#### 3.1. Caractéristiques de la population d'étude :

Schéma 1 : Diagramme de flux



Quarante-quatre patients correspondaient à notre population d'étude (*schéma 1 : diagramme de flux*).

Deux patients (4,5%) avaient une atteinte hépatique avérée à type de cirrhose avec signes d'hypertension portale clinico-échographiques.

L'âge moyen de notre population était de 9 ans (âge minimal : 5 ans ; âge maximal : 13 ans).

Vingt de nos patients (45,5%) étaient de sexe masculin.

Trente-neuf patients (88,4%) étaient nés à terme. Nous n'avons aucun prématuré en dessous de 35 semaines d'aménorrhée dans notre cohorte.

Trente et un patients (70,5%) étaient de génotype sévère pour la mucoviscidose.

Huit patients (18,2%) avaient un antécédent d'iléus méconial.

Quarante-deux patients (95,5%) avaient une insuffisance pancréatique exocrine. La posologie moyenne d'extraits pancréatiques à la fin de notre étude était de 10059 UI/kg/jour (posologie minimale : 3100 UI/kg/jour ; posologie maximale : 23000 UI/kg/jour).

Sept patients (15,9%) nécessitaient un traitement par acide Ursodesoxycholique (AUDC) en fin d'étude. La posologie moyenne d'AUDC était de 19 mg/kg/jour (posologie minimale : 8 mg/kg/jour ; posologie maximale : 30 mg/kg/jour).

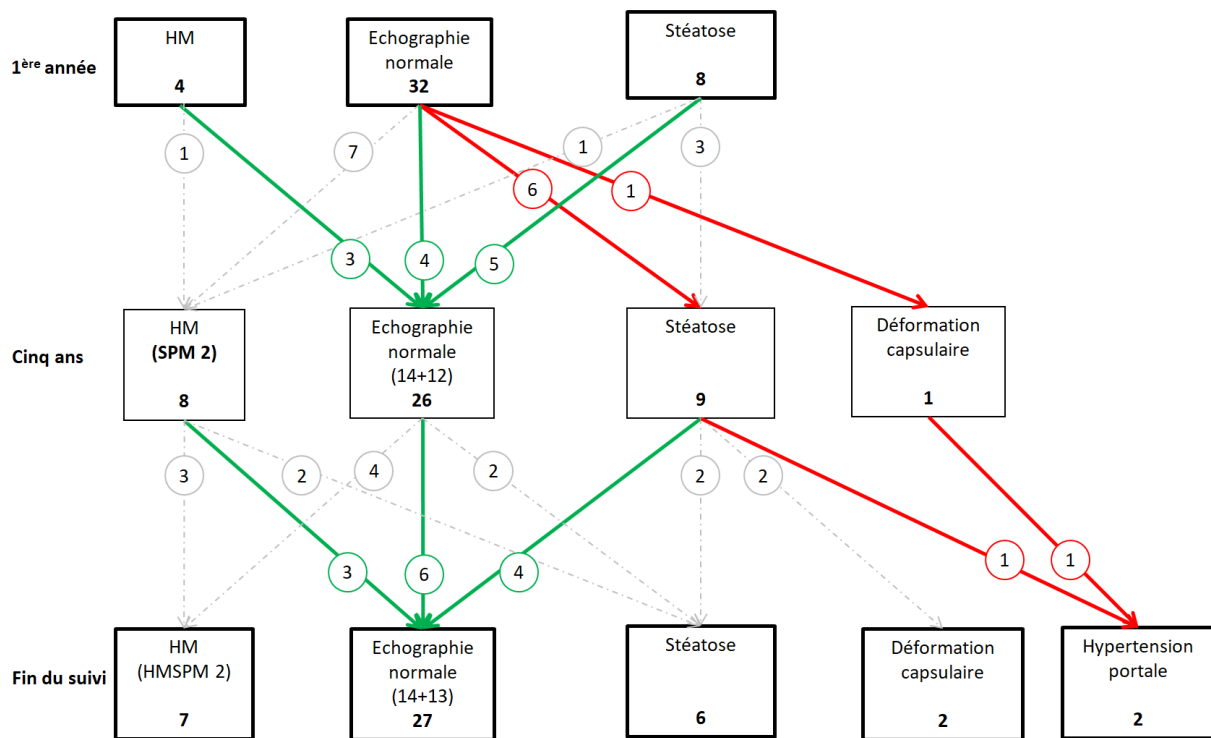
### **3.2. Résultats du suivi annuel entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2016 :**

#### **3.2.1. Echographies hépatiques annuelles systématiques :**

Trois cent cinquante-trois échographies hépatiques annuelles systématiques étaient étudiées.

Chaque patient avait en moyenne huit échographies hépatiques (écart type = 2,4).

Schéma 1 : Etat des lieux des résultats à l'échographie hépatique entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2016.



HM : hépatomégalie ; SPM : splénomégalie.

« Stéatose » comprend la stéatose seule et la stéatose associée à une HM.

« Déformation capsulaire » signifie avoir un foie à bords irréguliers ou avoir un foie nodulaire ; ces anomalies pouvant être ou non associées à une stéatose ou une HM.

Hypertension portale (HTP) : présence d'une splénomégalie, ascite, signes directs ou indirects d'une circulation collatérale ou anomalie doppler du flux porte ; l'HTP pouvant être ou non associée à une anomalie capsulaire.

○ : Patients ayant une échographie hépatique normale.

— Patients atteints d'une cirrhose avec hypertension portale clinico-échographique.

Deux cent trente-quatre échographies hépatiques (66,3%) étaient normales.

Cent dix-neuf (33,7%) échographies hépatiques étaient pathologiques.

Quatorze patients (31,8%) n'avaient aucune échographie hépatique systématique pathologique au cours du suivi. (*Schéma 1*)

Treize patients (29,5%) avaient des anomalies échographiques qui ont régressé à la fin du suivi.

Deux patients (4,5%) avaient une cirrhose hépatique multi-nodulaire avec signes d'hypertension portale à l'échographie à la fin de la première décade.

Le premier patient, âgé de 13 ans au moment du dernier recueil de notre étude, avait un diagnostic de maladie hépatique sur les critères suivants : 1/ une hépatomégalie clinique confirmée à l'échographie, 2/ une élévation des transaminases et des GGT 3/ une échographie abdominale pathologique montrant une hépatomégalie hétérogène irrégulière nodulaire avec splénomégalie.

Après une cholestase néonatale transitoire, la première manifestation de maladie hépatique était échographique : hépatomégalie hyperéchogène de type « stéatose » au cours de la troisième année. A partir de 5 ans, les anomalies échographiques étaient concomitantes d'élévation des transaminases. Malgré une amélioration transitoire du bilan biologique hépatique concomitante de l'augmentation du traitement par AUC à 8 ans, les anomalies biologiques étaient persistantes au dernier suivi de l'étude et concernaient les trois paramètres biologiques hépatiques.

Des signes d'hypertension portale étaient présents à la fibroscopie œsogastroduodénale réalisée à 11 ans qui montrait des varices œsophagiennes de stades I-II.

Le second patient, âgé de 10 ans au moment du dernier recueil de notre étude, avait un diagnostic de maladie hépatique sur les critères suivants : 1/ hépatosplénomégalie clinique confirmée à l'échographie, 2/ élévation des transaminases et des GGT, 3/ une échographie abdominale pathologique montrant un foie de cirrhose avec stigmate d'hypertension portale : dystrophie hépatique avec capsule épaissie et

parenchyme hétérogène macro-nodulaire, splénomégalie avec lame d'épanchement péri-splénique et re-perméabilisation de la veine ombilicale.

La cinétique des signes pouvant faire évoquer une maladie hépatique était la suivante :

- Au cours de la première année suivant le diagnostic de mucoviscidose, il existait une élévation transitoire isolée des ASAT. Celle-ci avait régressé avec l'instauration d'un traitement par AUDC.
- A l'âge de 4 ans, on décrivait la première manifestation échographique : stéatose hétérogène irrégulière. Celle-ci était persistante jusqu'à la fin de notre suivi et évoluait vers une cirrhose hépatique avec hypertension portale.
- A partir de l'âge de 7 ans, les anomalies à l'échographie hépatique étaient concomitantes de perturbations biologiques hépatiques qui allaient persister jusqu'à la fin du suivi.

Des signes d'hypertension portale étaient décrits à la fibroscopie œsogastroduodénale réalisée à l'âge de 10 ans qui montrait trois cordons variqueux et une gastrite d'hypertension portale. Ces signes d'hypertension portale étaient concomitants de ceux retrouvés à l'échographie hépatique.

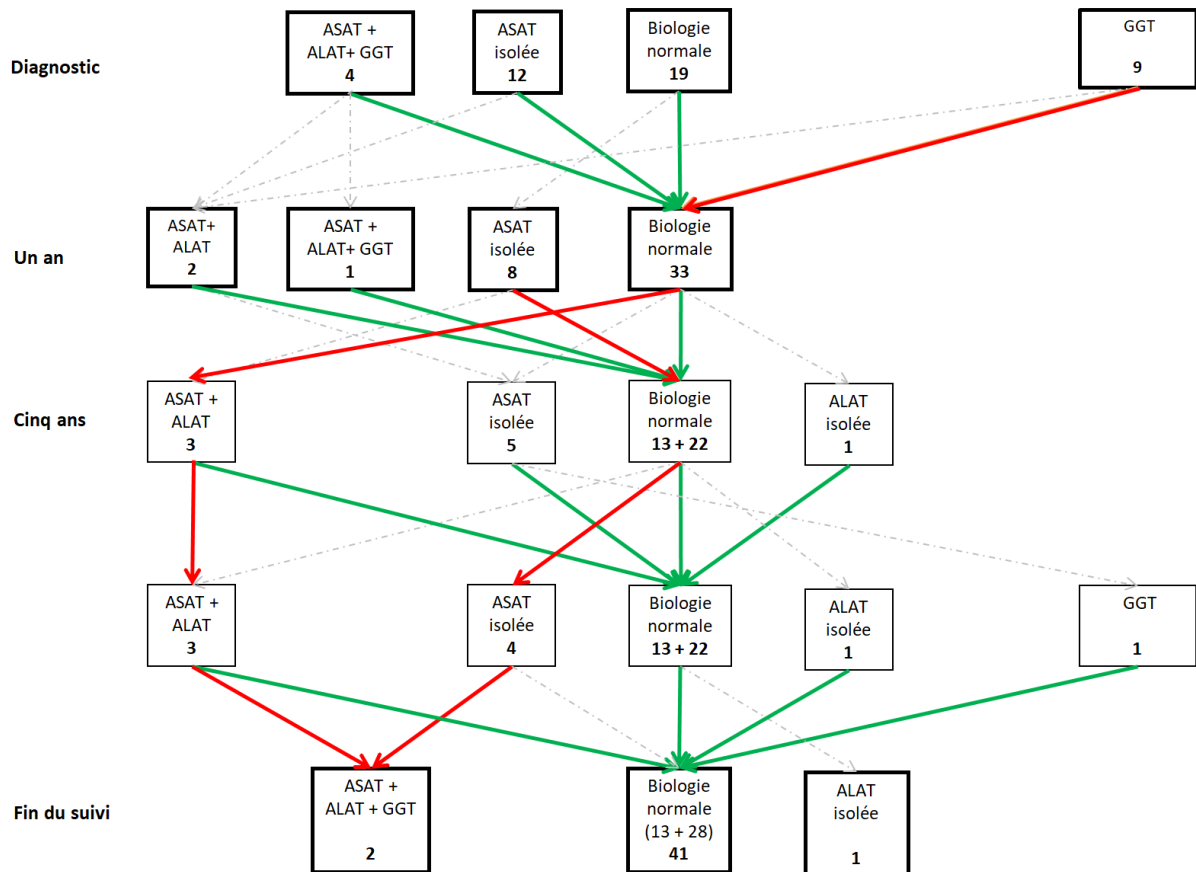
Pour les deux patients, la première manifestation clinique était tardive : hépatosplénomégalie à l'âge de 10 ans.

### **3.2.2. Bilan biologique hépatique :**

Trois cent vingt-deux bilans hépatiques annuels étaient étudiés.

Treize patients (29,5%) avaient un bilan hépatique normal tout au long du suivi.  
(Schéma 2)

Schéma 2 : Etat des lieux des résultats biologiques entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2016.



ASAT = Aspartate Aminotransférase ; ALAT = Alanine Aminotransférase ;  
GGT = Gamma glutamyl transférases.

Biologie normale = ASAT et ALAT et GGT normales.



Patients ayant un bilan biologique normal.



Patients atteints d'une cirrhose avec hypertension portale clinico-échographique.

La moitié des patients avaient au moins une anomalie biologique au cours du suivi.

Vingt patients (45,6%) avaient des perturbations au bilan biologique hépatique de manière transitoire :

- Pour treize patients il s'agissait d'une élévation d'un seul paramètre hépatique isolé : ASAT pour onze patients et ALAT pour deux patients.
- Pour sept patients il s'agissait d'une élévation de plusieurs paramètres hépatiques combinés : ASAT et ALAT pour six patients et des trois paramètres (ASAT, ALAT et GGT) pour un patient.

Cinq patients (11,4%) avaient une anomalie biologique à deux reprises consécutives.

Seuls deux patients (4,5%) avaient une perturbation biologique persistante y compris après l'instauration d'un traitement par AUDC. Il s'agissait des patients ayant une cirrhose hépatique échographique.

### **3.2.3. Maladie hépatique associée à la mucoviscidose :**

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2016, trois cent vingt-deux suivis annuels comportant une échographie hépatique et un bilan biologique hépatique ont été étudiés. (*Tableau 1*)

Deux cent quatre suivis annuels (63,4%) étaient normaux pour les deux examens paracliniques.

Cent cinq (32,6%) échographies hépatiques étaient pathologiques de façon isolée sans anomalie à la biologie hépatique.

Six échographies hépatiques annuelles (1,9%) étaient normales alors que le bilan biologique hépatique était perturbé.

Sept suivis annuels (2,2%) pouvaient correspondre à la définition de maladie hépatique : il s'agissait d'anomalies transitoires (à 1 et 2 ans) pour deux des suivis et les cinq autres bilans pathologiques correspondaient à ceux de nos deux patients ayant une maladie hépatique.



Tableau 1 : Suivi annuel entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2016 : corrélation biologie et échographie.

	<b>Nombre de suivi N (%)</b>
<b>Echographie hépatique et Biologie NORMALES</b>	204 (63,4%)
<b>Echographie hépatique et Biologie PATHOLOGIQUES</b>	7 (2,2%)
<b>ECHOGRAPHIE hépatique PATHOLOGIQUE et Biologie normale</b>	105 (32,6%)
<b>Echographie hépatique normale et BIOLOGIE PATHOLOGIQUE</b>	6 (1,9%)
<b>TOTAL</b>	322

*-Biologie anormale = 2 paramètres pathologiques parmi : ASAT/ALAT/GGT.*

*-Echographie hépatique anormale = Au moins une anomalie parmi : Hépatomégalie et/ou splénomégalie, stéatose hépatique ou parenchyme hépatique hétérogène, présence de micronodule(s), foie irrégulier.*

*A noter : 37 données échographiques manquantes et 31 données biologiques manquantes.*

Il existait peu d'anomalies cliniques persistantes et celles-ci étaient tardives au stade d'atteinte hépatique sévère et définitive.

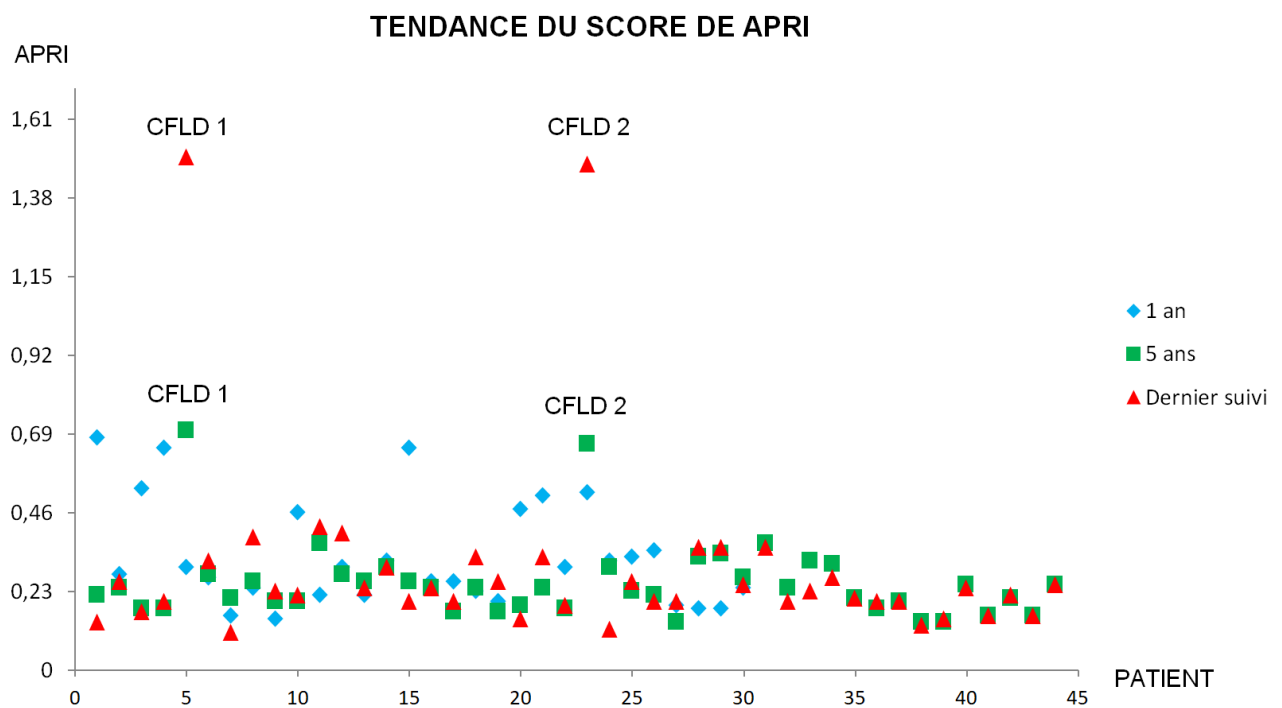
A la clinique on notait : trois hépatomégalies isolées transitoires au cours des deux premières années du diagnostic dont deux confirmées par l'échographie hépatique, une hépato-splénomégalie isolée transitoire au cours de la première année de suivi non confirmée par l'échographie.

Seules deux hépatomégalies cliniques persistantes étaient présentes et concernaient les deux patients au stade de cirrhose clinico-échographique.

### 3.2.4. Score de APRI :

Nous avons étudié trois cent trente-neuf scores de APRI. Nos patients avaient un score de APRI moyen de 0,30 (valeur minimale du score de APRI : 0,1 ; valeur maximale du score de APRI : 3).

Schéma 3 : Tendence du score de APRI à 1 an, 5 ans et au dernier suivi.



*CFLD 1 et 2 : patients 1 et 2 ayant une maladie hépatique.*

Le score de APRI était normal dans cent quatre-vingts cas (53%).

Le score de APRI était pathologique dans cent cinquante-neuf cas (46,9%) : il était compris entre 0,26 – 0,45 lors de cent vingt-quatre suivis (36,6%) et il était supérieur à 0,45 lors de trente-cinq suivis (10,3%). (Schéma 3)

Seuls trois patients avaient un score de APRI toujours normal au cours du suivi.

Concernant nos deux patients ayant une maladie hépatique associée à la mucoviscidose avérée en fin de suivi, on notait :

- Pour le patient 1 (CFLD 1) : Le score de APRI était compris entre 0,24 et 1,5 tout au long de l'étude. A partir de 2 ans, il était toujours supérieur à 0,26 et à partir de 5 ans toujours supérieur à 0,45.
- Pour le second patient (CFLD 2) : Le score de APRI a toujours été supérieur à 0,45 tout au long du suivi (valeur minimale : 0,46 ; valeur maximale : 3).

Trois cent treize échographies hépatiques systématiques étaient associées à une valeur de APRI. (Tableau 2)

*Tableau 2 : corrélation entre le score de APRI et l'échographie hépatique systématique.*

	<b>SUIVI GLOBAL</b> <b>N = 313</b>
<b>US normale et score de APRI &lt; 0,26</b>	117 (37,4%)
<b>Concordance entre élévation du score de APRI avec la présence d'anomalie échographique</b>	
US pathologique et score de APRI 0,26 – 0,45	39 (12,5%)
US pathologique et score de APRI > 0,45	17 (5,4%)
<b>Discordance entre le score de APRI et le résultat de l'échographie</b>	
US normale et score de APRI 0,26 – 0,45	78 (24,9%)
US normale et score de APRI > 0,45	20 (6,4%)
US pathologique et score de APRI < 0,26	42 (13,4%)
	<b>313 (100%)</b>

Cent dix-sept suivis (37,4%) avaient une valeur de APRI et une échographie hépatique systématique normale.

Dans cent soixante-treize cas (55,3%) les résultats à l'échographie hépatique systématique étaient concordants avec le score de APRI.

### **3.3. Résultats au cours de la première année de suivi :**

#### **3.3.1. Echographies hépatiques annuelles systématiques :**

Trente-deux patients (72,7%) avaient une échographie hépatique normale.

Douze patients (27,3%) avaient une échographie hépatique pathologique au cours de la première année de suivi : quatre « hépatomégalies isolées » ou huit « stéatoses ». (*Schéma 1 : Etat des lieux des résultats à l'échographie hépatique entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2016.*)

Pour huit patients sur douze cette anomalie hépatique était transitoire.

#### **3.3.2. Bilan biologique hépatique :**

Au diagnostic, dix-neuf patients (43,2%) avaient un bilan hépatique normal.

Vingt-cinq patients (56,8%) avaient des anomalies biologiques en période néonatale et au cours des six premiers mois : la cholestase (20,5%) et l'élévation de ASAT (27,3%) de façon isolée étaient les anomalies dominantes en période précoce après le diagnostic. La moitié de ces anomalies étaient transitoires.

Au premier bilan annuel, trente-trois patients (75%) avaient un bilan biologique normal.

Onze patients (25%) avaient une perturbation du bilan hépatique au cours de la première année. (*Schéma 2 : Etat des lieux des résultats biologiques entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2016.*)

Il s'agissait d'une anomalie d'un paramètre isolé (élévation isolée de ASAT) pour huit patients.

Une anomalie combinée des paramètres hépatiques concernait trois patients : deux patients avaient une élévation des transaminases ASAT et ALAT, et un patient avait une perturbation globale des trois paramètres hépatiques.

Pour neuf patients sur onze il s'agissait d'une perturbation biologique transitoire.

### **3.3.3. Maladie hépatique associée à la mucoviscidose :**

Trente patients (68,4%) avaient les deux examens normaux selon la définition de la maladie hépatique à un an .(*Tableau 3 : Corrélation biologie et échographie à un an, 5 ans et au dernier suivi.*)

Deux patients (4,5%) pouvaient potentiellement être définis comme ayant une maladie hépatique associée à la mucoviscidose. Les anomalies biologiques et échographiques étaient cependant transitoires.

Un patient (2,3%) avait une perturbation du bilan hépatique sans atteinte échographique concomitante.

Onze patients (25%) avaient une échographie hépatique pathologique de manière isolée. On notait sept « hépatomégalies », deux « stéatoses », deux « hépatomégalies hyperéchogènes type stéatose ».

Il s'agissait d'une anomalie échographique transitoire pour dix patients.

Un seul patient avait une anomalie échographique persistante : une hépatomégalie.

Trois patients avaient une hépatomégalie clinique. L'échographie hépatique confirmait l'examen clinique pour deux patients. L'hépatomégalie était toujours transitoire et isolée.

Tableau 3 : Corrélation biologie et échographie à un an, 5 ans et au dernier suivi.

	<b>A 1 an</b> <b>N (%)</b>	<b>A 5 ans</b> <b>N (%)</b>	<b>Dernier suivi</b> <b>N (%)</b>
<b>Echographie hépatique et Biologie NORMALES</b>	30 (68,4%)	30 (68,4%)	27 (61,4%)
<b>Echographie hépatique et Biologie PATHOLOGIQUES</b>	2 (4,5%)	1 (2,3%)	2 (4,5%)
<b>ECHOGRAPHIE hépatique PATHOLOGIQUE et Biologie Normale</b>	11 (25%)	13 (29,5%)	15 (34,1%)
<b>Echographie hépatique normale et BIOLOGIE PATHOLOGIQUE</b>	1 (2,3%)	0	0

*-Biologie pathologique = 2 paramètres perturbés parmi : ASAT/ALAT/GGT.*

*-Echographie hépatique pathologique = Au moins une anomalie parmi : Hépatomégalie et/ou splénomégalie, stéatose hépatique ou parenchyme hépatique hétérogène, présence de micronodule(s), foie irrégulier.*

#### **3.3.4. Score de APRI :**

Le score de APRI moyen à un an était de 0,33 (valeur minimale de APRI : 0,15 ; valeur maximale de APRI : 0,68 ).

Le score de APRI était normal pour quinze patients (34%).

Le score de APRI était pathologie pour vingt-neuf patients (65,9%) : il était compris entre 0,26 – 0,45 pour vingt et un patients (47,7%) et il était supérieur à 0,45 pour huit patients (18,2%). (*Schéma 3 : Tendances du score de APRI à 1 an, 5 ans et au dernier suivi.*)

### **3.4. Résultats à cinq ans de suivi :**

#### **3.4.1. Echographies hépatiques annuelles systématiques :**

L'échographie hépatique était normale pour vingt-six patients (59,1%).  
(Schéma 1 : Etat des lieux des résultats à l'échographie hépatique entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2016.)

Celle-ci était pathologique pour dix-huit patients (40,9%).

Huit patients (18,2%) avaient une hépatomégalie et/ ou splénomégalie isolée.

Neuf patients (20,5%) avaient une stéatose hépatique : une stéatose isolée chez six patients et une hépatomégalie hyperéchogène pour trois patients.

Une atteinte capsulaire ne concernait qu'un patient (2,3%) : une stéatose irrégulière qui se compliquera en cirrhose hépatique.

Parmi les patients ayant une échographie hépatique pathologique, l'atteinte hépatique à 5 ans était transitoire pour sept patients.

Aucune atteinte hépatique n'était compliquée de signe d'hypertension portale à 5 ans d'évolution.

#### **3.4.2. Bilan biologique hépatique :**

Trente-cinq patients (79,5%) avaient un bilan biologique hépatique normal à 5 ans.

Neuf patients (20,5%) avaient une biologie hépatique perturbée à 5 ans : il s'agissait d'une élévation biologique isolée pour six patients (ASAT pour cinq patients et ALAT pour un patient) et d'une anomalie biologique combinée pour trois patients (élévation concomitante de ASAT et ALAT). (Schéma 2 : Etat des lieux des résultats biologiques entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2016.)

Parmi ces neuf patients, il s'agissait d'une perturbation biologique hépatique transitoire pour cinq patients.

### **3.4.3. Maladie hépatique associée à la mucoviscidose :**

Trente patients (68,4%) avaient les deux examens normaux selon la définition de la maladie hépatique à cinq ans. (*Tableau 3 : Corrélation biologie et échographie à un an, 5 ans et au dernier suivi.*)

Treize patients (29,5%) avaient une échographie hépatique pathologique sans anomalie biologique concomitante : trois hépatomégalies isolées, deux splénomégalies isolées, une hépato-splénomégalie isolée, cinq « stéatoses », deux « hépatomégalies hyperéchogènes ».

Un patient (2,3%) avait une maladie hépatique associée à la mucoviscidose à cinq ans de suivi : une anomalie des transaminases était concomitante d'une échographie hépatique montrant une stéatose irrégulière. Celle-ci évoluera vers une cirrhose hépatique.

Aucun patient n'avait d'hépatomégalie clinique persistante à cinq ans.

### **3.4.4. Score de APRI :**

Le score de APRI moyen à cinq ans de suivi était de 0,25 (valeur minimale de APRI : 0,14 ; valeur maximale de APRI : 0,7).

Vingt-huit patients (63,6%) avaient un score APRI normal à cinq ans de suivi.

Seize patients (36,4%) avaient un score de APRI pathologique : quatorze patients (31,8%) avaient un score de APRI entre 0,26 et 0,45 et deux patients (4,5%) avaient un score de APRI supérieur à 0,45.

Les deux patients ayant un score de APRI supérieur à 0,45 à 5 ans correspondaient à nos deux patients ayant un diagnostic de maladie hépatique associée à la mucoviscidose à fin du suivi. La valeur du score de APRI était respectivement de 0,66 et 0,7 à cinq ans. (*Schéma 3 : Tendances du score de APRI à 1 an, 5 ans et au dernier suivi.*)



Pour dix-neuf patients (43,2%) l'échographie hépatique et le score de APRI allaient dans le même sens : les deux examens étaient normaux pour quinze patients (34,1%) et les deux examens étaient pathologiques pour quatre patients (9,1%).

Pour vingt-cinq patients (56,8%) les deux examens avaient des résultats divergents :

- treize patients avaient une échographie hépatique systématique pathologique montrant soit une atteinte type « stéatose » soit « une hépato-splénomégalie » alors que le score de APRI était normal ;
- douze patients avaient une échographie hépatique systématique normale alors que le score de APRI était pathologique avec une valeur comprise entre 0,26 et 0,45.

La seule atteinte sévère de type « capsulaire » à cinq ans était corrélée au score de APRI et avait une valeur supérieure à 0,45 (celle-ci était de 0,7).

### **3.5. Résultats au dernier suivi :**

#### **3.5.1. Echographies hépatiques annuelles systématiques :**

Vingt-sept patients (61,4%) avaient une échographie hépatique systématique normale à la fin du suivi. (Schéma 1 : *Etat des lieux des résultats à l'échographie hépatique entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2016.*)

Dix-sept patients (38,6%) avaient une échographie hépatique systématique pathologique à la fin du suivi :

Sept patients (15,9%) avaient une hépato-splénomégalie isolée, dont trois étaient persistantes depuis le suivi à 5 ans.

Une atteinte type « stéatose » était présente chez six patients (13,6%), dont deux persistantes depuis le suivi 5 ans. Elle correspondait soit à une stéatose isolée soit à une stéatose associée à une hépatomégalie.

Une atteinte capsulaire était présente chez seulement deux patients (4,5%) : l'un avait une stéatose irrégulière et l'autre une stéatose associée à une hépatomégalie irrégulière. Cette atteinte avait été d'apparition progressive au cours du suivi.

Une cirrhose hépatique avec signe d'hypertension portale concernait deux patients (4,5%) : le premier patient avait une cirrhose hépatique macro-nodulaire et une splénomégalie et le second patient avait une cirrhose hépatique macro-nodulaire avec stigmates d'hypertension portale de type reperméabilisation de la veine ombilicale et lame d'épanchement péri-splénique.

L'atteinte « cirrhose avec signe d'hypertension portale » était issue de l'aggravation progressive pour le premier patient d'une « stéatose associée à une hépatomégalie » et pour le second d'une « stéatose irrégulière ».

### **3.5.2. Bilan biologique hépatique :**

En fin du suivi, quarante-et-un patients (93,2%) avaient un bilan hépatique normal. (Schéma 2 : *Etat des lieux des résultats biologiques entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2016.*)

Un patient (2,3%) avait une élévation isolée de ALAT.

Deux patients (4,5%) avaient un bilan hépatique pathologique avec une élévation de tous les marqueurs hépatiques, transaminases et GGT.

Il s'agissait d'anomalies biologiques persistantes depuis l'âge de 5 et 7 ans.

Elles concernaient nos deux patients ayant une atteinte hépatique sévère à type de cirrhose clinico-échographique.

Vingt-huit patients (63,6%) avaient ainsi des anomalies, au bilan biologique hépatique annuel, transitoires et ayant régressé.

Les seules perturbations persistantes au cours du suivi concernaient les deux patients ayant une maladie hépatique avérée.

### **3.5.3. Maladie hépatique associée à la mucoviscidose :**

Vingt-sept patients (61,4%) avaient les deux examens normaux selon la définition de la maladie hépatique à la fin suivi. (*Tableau 3 : Corrélation biologie et échographie à un an, 5 ans et au dernier suivi.*)

Quinze patients (34,1%) avaient une échographie hépatique systématique pathologique de manière isolée à la fin du suivi.

Deux patients (4,5%) avaient une maladie hépatique de grade sévère : association concomitante de perturbations au bilan biologique hépatique avec élévation des transaminases et des GGT persistante et d'une échographie hépatique systématique montrant une cirrhose avec signes d'hypertension portale.

A la clinique, seuls les deux patients avec une maladie hépatique associée à la mucoviscidose avérée avaient une hépato-splénomégalie.

Toute autre hépato-splénomégalie avait totalement régressé.

### **3.5.4. Score de APRI :**

Au dernier suivi, le score de APRI moyen était de 0,30 (valeur minimale du score de APRI : 0,11 ; valeur maximale du score de APRI : 1,5).

Le score de APRI était normal pour vingt-huit patients (63,6%).

Seize patients (36,4%) avaient un score de APRI pathologique : il était compris entre 0,26 – 0,45 pour quatorze patients et il était supérieur à 0,45 pour deux patients.

Les deux patients ayant un score de APRI supérieur à 0,45 au dernier suivi correspondaient à nos deux patients ayant un diagnostic de maladie hépatique associée à la mucoviscidose. La valeur du score de APRI était respectivement de 1,5 et 1,48 au dernier suivi.

Trente et un patients (70,5%) avaient une échographie hépatique systématique et un score de APRI allant tous deux dans le même sens : pour vingt et un patients

(47,7%) les deux examens étaient normaux et pour dix patients (22,7%) les deux examens étaient pathologiques.

Pour treize patients (29,5%) les deux examens avaient des résultats divergents :

- sept patients avaient une échographie hépatique systématique pathologique montrant soit une atteinte type « stéatose » soit « une hépato-splénomégalie » alors que le score de APRI était normal ;
- six patients avaient une échographie hépatique systématique normale alors que le score de APRI était pathologique avec une valeur comprise entre 0,26 et 0,45.

Les deux patients ayant une cirrhose échographique avaient un score de APRI corrélé dont la valeur était supérieure à 0,45. (*Schéma 3 : Tendances du score de APRI à 1 an, 5 ans et au dernier suivi.*)

Deux patients avaient une atteinte type « capsulaire » (stéatose irrégulière et stéatose associée à une hépatomégalie irrégulière) à la fin du suivi. Leur score de APRI respectif était de 0,42 et 0,33. Ils ne répondaient pas aux critères de maladie hépatique associée à la mucoviscidose à la fin du suivi (échographie hépatique pathologique sans anomalie clinique ou biologique associée).

### **3.6. Traitement par AUCD**

Trente-deux patients (72,7%) ont bénéficié d'un traitement par AUCD au cours de notre étude.

La durée moyenne de traitement par AUCD était de 5 ans (durée minimale : 1 an ; durée maximale : 13 ans).

L'indication pour la mise en place d'un traitement par AUCD était une perturbation du bilan hépatique en période néonatale ou au cours de la première année suivant le diagnostic de mucoviscidose pour vingt-cinq patients (78%).

Parmi les sept patients dont l'instauration de l'AUCD était plus tardive, six patients avaient une indication biologique : il s'agissait d'une élévation de ASAT isolée pour

quatre patients et d'une élévation des transaminases pour deux patients. Les anomalies avaient régressé sans récurrence.

Un patient avait une indication clinico-échographique de type hépatomégalie clinique confirmée à l'échographie hépatique.

A la suite de l'instauration du traitement, celle-ci avait régressé.

Le traitement n'était pas poursuivi après au dernier recueil chez vingt-cinq patients.

Concernant les deux patients ayant une maladie hépatique associée à la mucoviscidose nos constatations étaient les suivantes :

- Le résultat d'une échographie pathologique sans signe biologique concomitant n'entraînait pas de modification du traitement par AUDC.
- Le traitement par AUDC à posologie maximale n'avait pas permis de corriger les anomalies biologiques et échographiques.

#### **4. DISCUSSION :**

Notre étude concerne la population pédiatrique suivie dans les centres de compétences pour la mucoviscidose dont le diagnostic de la maladie a été fait à partir du dépistage néonatal systématique mis en place depuis 2002.

Ce travail est original puisqu'il s'agit de la première étude évaluant l'intérêt d'une échographie hépatique annuelle systématique pour le dépistage de la maladie hépatique associée à la mucoviscidose à l'ère du dépistage néonatal systématique.

Dans notre centre depuis fin 2015, au CRCM pédiatrique du CHU La Timone Enfants, l'intérêt d'une échographie annuelle systématique est discuté en raison du sentiment qu'un grand nombre d'échographies semblent ne pas être contributives pour la prise en charge des patients.

Notre avons étudié 44 patients avec un recul de suivi moyen de 9 ans (entre 5 et 13 ans) durant laquelle 353 échographies hépatiques annuelles systématiques étaient étudiées.

Notre étude confirme le nombre important d'échographies annuelles systématiques normales.

L'échographie est un examen non invasif et non irradiant pour l'enfant, mais comme tout examen paraclinique, elle engendre un stress pour les patients et leur famille et un coût à notre système de santé.

Ainsi, notre étude remet en question l'utilité d'un suivi systématique et suggère un suivi échographique ciblée : réalisation d'une échographie hépatique à des âges clés ou sur point d'appel clinico-biologique.

Il s'agit d'une étude rétrospective sur quarante-quatre patients. Malgré le nombre important d'échographies que cela représente, le faible nombre de patients étudiés peut limiter la puissance de notre étude.

Même si nous avons limité le nombre de données manquantes en excluant six patients certaines n'ont pu être évitées. Ces données manquantes et l'exclusion de six patients peuvent être à l'origine d'un biais d'information ou de classement.

Cependant, nos résultats sont en accord avec ceux de la littérature qui décrit 5 à 10% de cirrhose multi-nodulaire à la fin de la première décade. (8, 9)

Comme dans la littérature, nous avons défini la maladie hépatique associée à la mucoviscidose sur des critères composites, cliniques, biologiques et échographiques. Notre définition de CFLD est celle retenue par les recommandations de bonnes pratiques les plus récemment publiées. (1,8)

Nous avons déterminé comme significative une élévation des transaminases lorsque le seuil était au moins de 1,5 fois la norme en accord avec la littérature pour éviter une surestimation de maladie hépatique si des élévations minimales des transaminases étaient prises en compte. Concernant les GGT les auteurs ne décrivent pas de seuil dans leurs études. (8, 9, 16, 17, 19, 24)

Nous avons exclu les bilans biologiques réalisés en dehors du bilan annuel afin d'éviter un biais de confusion lié à une pathologie intercurrente. (16, 25)

Afin de limiter les biais de mesure et de classement, nous nous sommes intéressés exclusivement à la population ayant eu un diagnostic de mucoviscidose à partir du dépistage néonatal et nous avons exclu les formes frontières de mucoviscidose, le plus souvent de sévérité plus modérée (CFTR-RD). Cela permettait d'avoir une prise en charge harmonisée et de ne pas sous-évaluer le taux de CFLD. (13)

A ce jour, l'examen de référence pour le diagnostic de cirrhose hépatique est la biopsie hépatique.

Le diagnostic de cirrhose à l'échographie n'était pas confirmé par une biopsie hépatique dans notre étude.

La biopsie hépatique n'était pas systématique en raison de son caractère invasif, des complications possibles de cet examen et du risque important de faux négatifs liés au caractère fréquemment focal de l'atteinte hépatique.

De plus, Peter et al., en 2008, ont comparé les résultats de l'échographies hépatiques annuels et ceux à la biopsie hépatique dans une cohorte pédiatrique . Un parenchyme hétérogène à l'échographie n'était pas systématiquement associé à une biopsie hépatique anormale. Il existait une association entre échographie hépatique

et biopsie hépatique au stade d'atteinte nodulaire. Ils concluaient que l'atteinte nodulaire était un facteur prédictif de cirrhose et suggéraient de ne pas réaliser de biopsie hépatique dans le cadre d'une maladie hépatique associée à la mucoviscidose. (26)

Nous avons souhaité détailler nos résultats à cinq ans de suivi afin d'avoir une harmonisation de nos résultats sur l'âge permettant d'éviter un biais de confusion en raison du caractère cinétique de notre étude.

Dans la littérature, les auteurs ont récemment rappelé l'intérêt de scores prédictifs pour la CFLD qui sont pour l'instant sous exploités. Le score de APRI est décrit comme facteur prédictif d'atteinte hépatique sévère pouvant prédire une fibrose. (7,18)

Nous avons choisi le score de APRI en raison de son utilisation simple et de la non nécessité d'examen supplémentaire ou coûteux au bilan annuel. Nous notons que les deux patients ayant une maladie hépatique ont un score de APRI plus élevé tout au long de l'étude. Une étude de plus grande ampleur serait nécessaire pour suggérer le caractère prédictif de l'évolution vers une CFLD d'un score de APRI supérieur à 0,45 de manière persistante.

Notre étude a montré que la pratique clinique courante suit les recommandations concernant l'instauration d'un traitement par AUC. La grande majorité des patients (96,9%) avaient un traitement par AUC pour une indication biologique. Les résultats échographiques ne sont donc pas à l'origine d'une modification de la prise en charge thérapeutique.

Dans notre étude, nous avons décrit de nombreuses anomalies échographiques et perturbations biologiques fluctuantes et non prédictives d'une évolution vers la CFLD.

Dans la littérature les résultats d'autres auteurs confortent les nôtres :

Woodruff et al., en 2016, ont évalué la prévalence des anomalies biologiques sur deux cent quatre-vingt-dix-huit patients dont le diagnostic de mucoviscidose avait été fait à partir du dépistage néonatal. L'augmentation des transaminases ou des GGT était fréquente lors des deux premières années suivant le diagnostic de mucoviscidose. (16)



Colombo C. et al., en 2002, ont étudié la CFLD chez cent soixante-dix-sept patients suivis sur dix ans par tranche d'âge à 5 ans et 10 ans. Ils définissaient la maladie hépatique selon les mêmes critères que ceux de notre étude. Ils décrivaient de nombreuses anomalies biologiques transitoires durant les cinq premières années sans que celles-ci évoluent vers une maladie hépatique. (9)

Williams SM et al., en 2002, ont étudié les résultats des échographies hépatiques systématiques de cent soixante-huit patients sur une période de 9 ans. Cela représentait sept cent vingt-cinq échographies. Au dernier suivi, soixante patients (35,7%) avaient eu une anomalie échographique et trente-neuf patients (23%) avaient une anomalie échographique persistante. Sept patients (4%) avaient une cirrhose échographique à la fin de leur étude. (27)

Contrairement aux recommandations, dans notre étude l'échographie annuelle systématique pour le suivi hépatique dans la mucoviscidose semble apporter peu de valeur ajoutée dans le diagnostic et la prise en charge de la maladie hépatique associée à la mucoviscidose.

Elle suggère qu'une échographie hépatique ciblée notamment sur des signes clinico-biologiques persistants semble plus pertinente.

L'utilisation de score biologique ou bio-marqueur pourrait avoir un intérêt dans le suivi hépatique.

S'agissant d'une étude mono centrique, rétrospective sur une petite cohorte pédiatrique, une étude de plus grande ampleur prospective comparative semble nécessaire pour valider nos résultats.

Une étude de plus grande ampleur pourrait permettre de rechercher une population plus à risque de maladie hépatique ou nécessitant une surveillance particulière (grade de mutation, apparition d'anomalie « capsulaire » à l'échographie, score de APRI élevé.....)

## **5. CONCLUSION :**

Les sociétés savantes recommandent une échographie annuelle systématique pour le suivi hépatique dans la mucoviscidose.

Devant l'absence d'étude de haut grade depuis la mise en place de la prise en charge précoce et harmonisée dans les centres de compétences pour la mucoviscidose, nous nous sommes intéressés à la pertinence d'une échographie systématique dans le suivi annuel pour le dépistage de la maladie hépatique associée à la mucoviscidose.

Notre étude rétrospective, sur la population pédiatrique dont le suivi moyen est de 9 ans, suggère la non pertinence d'un suivi annuel systématique et oriente vers un suivi ciblé sur la présence d'anomalie clinique ou biologique persistante.

Une étude prospective comparative de plus grande ampleur semble nécessaire pour valider nos résultats.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

## 6. BIBLIOGRAPHIE :

- 1- Debray D. et al., Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis - associated liver disease. *Journal of cystic Fibrosis* 2011 ; 10 (suppl 2) : S29-36.
- 2- Fraquelli M. et al., Bowel ultrasound imaging in patients with cystic Fibrosis : Relationship with clinical symptoms and CFTR genotype, *Digestive and Liver Disease* 2016 ; 48 : 271-276.
- 3- Kobelska-Dubiel N. et al. , Liver disease in cystic fibrosis, *Prz Gastroenterol* 2014; 9 (3): 136–14.
- 4- Parisi GF. et al, *Liver Disease in Cystic Fibrosis : An Update. Hepatitis*, 2013.
- 5- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose, Centre de référence Mucoviscidose, Haute Autorité de Santé, Juillet 2017.
- 6- Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : états des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement, Haute Autorité de Santé, Janvier 2009.
- 7- Conférence de consensus : Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose, Observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme Texte des recommandations, Novembre 2002.
- 8- Debray D. et al., Cystic Fibrosis- related Liver Disease : Research Challenges and Future Perspectives, *JPGN*, volume 6 : 443-448, october 2017.
- 9- Colombo C. et al., Liver Disease in Cystic Fibrosis : A prospective Study on Incidence, Risk factors , and Outcome, *Hepatology* 2002 ; 36 :1374-1382.

- 10-Colombo C. et al., Long-Term Ursodeoxycholic Acid Therapy Does Not Alter Lithocholic Acid Levels in Patients with Cystic Fibrosis with Associated Liver Disease, *The Journal of pediatrics*, October 2016 Volume 177, Pages 59–65.
- 11-Cheng K. et al., Ursodesoxycholic acid for cystic fibrosis- related liver disease. *Cochrane Database Syst rev* 2014 : CD000222.
- 12- Siano M. et al., Ursodesoxycholic acid treatment in patients with cystic fibrosis at risk for liver disease, *Digestive and liver disease* , 2010 ; 42 : 428-431.
- 13- C. Bombieri et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2011, Volume 10 Suppl 2 (2011) S86–S102.
- 14- Lamireau T. et al., Epidemiology of liver disease in cytsic fibrosis : a longitudinal study., *Journal of hepatology*, 2004 ; 41 : 920-925.
- 15- Alan R Smyth, et al, European Cystic Fibrosis society Satandars of Care : Best Praticce Guidelines, *Journal of cystic fibrosis*, 2014.
- 16- Woodruff SA et al., Prevalence of elevated liver enzymes in children with cystic fibrosis diagnosed by newborn screnn, *Journal of Cystic Fibrosis* 2016.
- 17- Lenaerts C et al., Surveillance for cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease : early ultrasound changes and predisposing factors, *The Journal of Pediatrics* 2003 ; 143 : 343-50.
- 18- Flass T et al., *Journal of Cystic Fibrosis*. 2013; Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis.
- 19- Leung DH et al., Aspartate Aminotransferase to Platelett Ratio and Fibrosis-4 as Biomarkers in Biopsy-Validated Pediatric Cystic Fibrosis Liver Disease, *Hepatology*, 2015 ; 62 : 1576-1583.

- 20- Jin W et al., Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis B-related fibrosis : a leading meta-analysis, *BMC Gastroenterol* 2012 ; 12 :14.
- 21- Lin ZH et al., Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis : an updated meta-analysis, *Hepatology* 2011 ; 53 :726-736.
- 22- McGoogan KE et al., Performance of the AST-to-platelet ratio index as a noninvasive marker of fibrosis in pediatric patients with chronic viral hepatitis, *J pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 ; 50 :344-346.
- 23- Grieve A et al., Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index in infants with biliary atresia : prognostic value at presentation, *J Pediatr Surg* 2013 ; 48 :789-795.
- 24- Bodewes FA et al., Increase of serum gamma-glutamyltransferase associated with development of cirrhotic cystic fibrosis liver disease, *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2015 ; 61 : 113-8.
- 25- Lindblad A et al., Natural history of liver disease in cystic fibrosis, *Hepatology* 1999 ; 30(5) :1151-8.
- 26- Peter R. Mueller-Abt et al., Comparaison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2008 ; 215-221.
- 27- Williams SM. Et al., Ultrasound Evaluation of Liver Disease in Cystic Fibrosis as Part of an Annual Assessment Clinic : A 9 year Review, *Clinical Radiology*, 2002 ; 57 :365-370.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

**Au moment d'être admis(e) 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.

**Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés**. **Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.**