



HAL
open science

Comparaison du TDM thoracique et de l'IRM pulmonaire UTE dans l'évaluation de l'atteinte du parenchyme pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose

Sophie Point

► **To cite this version:**

Sophie Point. Comparaison du TDM thoracique et de l'IRM pulmonaire UTE dans l'évaluation de l'atteinte du parenchyme pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02091022

HAL Id: dumas-02091022

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02091022>

Submitted on 5 Apr 2019

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 MÉDICALES

Année 2018

N° 3116

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Sophie POINT

Née le 01 août 1988 à Bruges

Le 27 septembre 2018

**Comparaison du TDM thoracique et de l'IRM pulmonaire UTE dans
l'évaluation de l'atteinte du parenchyme pulmonaire chez les patients
atteints de mucoviscidose**

Directeur de thèse

Madame le Dr Julie MACEY

Rapporteurs

Madame le Dr Stéphanie BUI et Monsieur le Pr Michaël FAYON

Jury

Madame le Pr Chantal RAHERISON Présidente du jury

Monsieur le Pr Patrick BERGER Juge

Monsieur le Dr Gaël DOURNES Juge

Madame le Dr Stéphanie BUI Juge

Madame le Dr Julie MACEY Juge

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2018

N° 3116

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Sophie POINT

Née le 01 août 1988 à Bruges

Le 27 septembre 2018

**Comparaison du TDM thoracique et de l'IRM pulmonaire UTE dans
l'évaluation de l'atteinte du parenchyme pulmonaire chez les patients
atteints de mucoviscidose**

Directeur de thèse

Madame le Dr Julie MACEY

Rapporteurs

Madame le Dr Stéphanie BUI et Monsieur le Pr Michaël FAYON

Jury

Madame le Pr Chantal RAHERISON Présidente du jury

Monsieur le Pr Patrick BERGER Juge

Monsieur le Dr Gaël DOURNES Juge

Madame le Dr Stéphanie Bui Juge

Madame le Dr Julie MACEY Juge

Remerciements

À ma présidente de jury,

Madame le Professeur Chantal RAHERISON,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Université de Bordeaux,

Service des maladies respiratoires, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse. Je vous suis extrêmement reconnaissante pour l'encadrement que vous m'avez apporté tout au long de mon internat, ce fut très enrichissant. Je vous prie de recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À ma directrice de thèse,

Madame le Dr Julie MACEY,

Praticien Hospitalier

Service des maladies respiratoires, Hôpital Haut-Lévêque, Centre Hospitalo-Universitaire de
Bordeaux

Tu m'as fait l'honneur de me confier ce travail. J'ai beaucoup de chance de terminer mes études en présentant ce projet pour lequel tu m'as encadré avec une grande disponibilité et toujours avec bienveillance. Je te remercie également pour le temps que tu as passé à me relire. J'espère être à la hauteur de tes attentes aujourd'hui. Cela a été un plaisir de réaliser ma thèse auprès d'une personne que j'admire tant pour ses compétences professionnelles que ses qualités humaines. J'espère que nous en aurons à nouveau l'occasion de travailler ensemble dans le futur.

Aux membres du jury,

Monsieur le Pr Patrick BERGER,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Université de Bordeaux

Service d'Explorations Fonctionnelles Respiratoires, Hôpital Haut-Lévêque, Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux

Vous me faites un très grand honneur en acceptant de juger mon travail. Je mesure la chance que j'ai eue de travailler avec vous et de bénéficier de votre enseignement notamment au cours de mon master 2 et je vous en suis sincèrement reconnaissante. Vous avez fait en sorte de m'accompagner au mieux dans mes projets, même quand ils ont changé. Veuillez recevoir le témoignage de toute ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Dr Gaël DOURNES,

Maître de conférences des Universités, Praticien Hospitalier

Université de Bordeaux

Service de Radiologie et d'Imagerie diagnostique et interventionnelle, Hôpital Haut-Lévêque, Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux

Tu m'honores d'avoir accepté de juger ce travail. Je tiens tout particulièrement à te remercier pour ta précieuse aide pour la relecture des scanners et des IRM ainsi que pour les statistiques. Ce fut un plaisir de travailler avec toi sur ce projet pour lequel tu as été très impliqué et toujours avec un très grand enthousiasme. J'espère que nous avons effectué ensemble un beau travail.

À mes rapporteurs,

Madame le Dr Stéphanie BUI,

Praticien Hospitalier

Service de pneumologie pédiatrique, Hôpital des enfants Bordeaux Pellegrin, Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux

Je vous remercie de me faire l'honneur de votre présence et d'avoir accepté de juger ce travail.

Je tiens à vous exprimer ma gratitude pour votre disponibilité et vos précieux conseils.

Soyez assurée de ma reconnaissance.

Monsieur le Pr Michaël FAYON,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Université de Bordeaux

Service de pneumologie pédiatrique, Hôpital des enfants Bordeaux Pellegrin, Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de relire mon travail. Veuillez recevoir le témoignage de mon profond respect.

Aux équipes qui m'ont accueillie durant mon internat et qui ont participé à ma formation,

À l'équipe de Pneumologie de l'hôpital Haut-Lévêque,

Merci au Professeur Tunon de Lara et au Professeur Raheison de m'avoir accueillie au sein de leur service.

Merci à toi Rémi, pour ce premier semestre en Hôpital de jour au G3, pour ta patience, tes explications et pour les bases d'oncologie que tu m'as transmises.

Merci à vous Claire, pour m'avoir encadrée pendant ce semestre au G4 Nord, pour avoir pris le temps de transmettre vos connaissances, pour votre disponibilité et votre gentillesse.

Merci à toi Elodie, pour ce semestre au Nord, pour m'avoir enseigné la rigueur, le goût de l'immunologie et des infections fongiques. Merci pour l'encadrement que tu m'as apporté durant la rédaction de mon mémoire de DES, pour tes relectures, et tes conseils avisés.

Merci à toi Julie, que j'ai déjà citée mais qui mérite bien un deuxième petit mot, pour ta disponibilité, tes mots d'encouragements et ta bonne humeur.

Merci à toi Hélène, pour ta présence et ta proximité avec nous les internes, pour ton humour et ton perpétuel enthousiasme. J'espère sincèrement que tu t'éclates en réhabilitation.

Et un grand merci à l'équipe infirmière (Les deux Stéphanie, Aurélie, Camille, Alexandra, Vanessa, Pierre, Amandine pour nos sessions pizza-garde à Magendie et j'en oublie...), aux aides-soignantes, aux kinés, à Lilli l'assistante sociale, à Charlotte la psychologue ; sans vous et votre soutien cette internat n'aurait jamais été pareil.

À l'équipe de Pneumologie du Centre Hospitalier de Pau,

Merci au Dr Renault, de m'avoir accueillie à deux reprises dans son service.

Merci au Dr Laurent, pour ses précieuses connaissances qu'il a toujours eu plaisir à enseigner, et pour toutes ses anecdotes sur la Phtysiologie que j'écoutais avec curiosité.

Merci au Dr Colin, Guillaume ce fut un plaisir de travailler avec toi, tu as toujours été disponible pour m'enseigner la pratique des fibroscopies, les polygraphies, j'ai beaucoup appris à tes côtés et toujours dans une très bonne ambiance.

Merci au Dr Vignal, pour son implication dans mon stage d'interne, pour son humanité avec les patients qui a été et sera toujours un modèle pour moi.

Merci au Dr Gourcerol, au Dr Morin et au Dr Tossier pour leur encadrement.

Merci également à l'équipe paramédicale très soudée et très accueillante.

À l'équipe de Cardiologie du Pr Bonnet de l'hôpital Haut-Lévêque,

Merci au Pr Bonnet, de m'avoir accueillie dans votre service, je n'oublierai jamais les visites que vous faisiez pour les externes, mais qui étaient également toujours une source d'enseignement. Merci pour votre bienveillance à l'égard des internes, et pour vos sourires.

Merci au Dr Pucheu, merci à toi Yann pour m'avoir fait aimer la cardiologie, merci pour ta disponibilité, ta bienveillance, et ton accompagnement avant les staff de chirurgie.

Merci au Dr Darcy, Bruno ça a été un plaisir d'être ton interne, et même si on n'était pas les plus disciplinées avec Elisa, tu nous as beaucoup appris.

Merci à l'équipe paramédicale pour son humour et sa bonne humeur.

À l'équipe de Médecine interne de l'hôpital Haut-Lévêque,

Merci au Pr Pellegrin et au Pr Viallard, merci pour votre accueil et votre enseignement au cours des visites.

Merci au Pr Lazaro pour sa gentillesse et sa disponibilité. Merci également aux chefs de clinique, ce stage m'a beaucoup appris. Vous y avez tous contribué par votre volonté à nous transmettre vos connaissances en médecine interne et en immunologie quel que soit notre spécialité.

Je retravaillerais avec vous avec grand plaisir.

À l'équipe de réanimation de l'hôpital Pellegrin,

Merci au Pr Gilles Hilbert pour son accueil. Ce stage fut pour moi l'un des meilleurs de mon internat, et j'ai été très honorée d'avoir pu continuer les gardes quelques mois avec cette merveilleuse équipe.

Merci au Pr Pillet, au Pr Vargas et au Pr Gruzon pour leur enseignement, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

Merci à Charline et à Nam, j'ai été heureuse de passer 6 mois à vos côtés, je n'oublierai jamais les réunions matinales, Charline à nous raconter sa sortie poney du week-end et toi Nam à désespérer qu'aucun de nous n'ai lavé la cafetière.

Merci aux chefs de clinique, à toi Stan pour ta gentillesse, ta patience lors de l'apprentissage des gestes, ton empathie à l'égard des familles, à toi Suzanne pour nos pauses sur le balcon, à toi Thomas pour tous les cafés que tu m'as offerts.

Et merci à l'équipe paramédicale, avec qui ça a été un plaisir de travailler, toujours dans la bonne humeur, pleine de petites attentions.

À l'unité INSERM 1045 de l'Université de Bordeaux,

Merci aux Professeurs Berger et Marthan de m'avoir accueillie au sein de leur laboratoire, ainsi qu'au Dr DUPIN pour m'avoir encadrée tout au long de mon master 2 avec patience et bienveillance.

Pensée également pour le Dr Trian, Elise et Jennifer pour leur disponibilité.

J'ai beaucoup appris au cours de cette année de master, grâce à l'envie de tous de transmettre leur passion. J'ai eu énormément de chance de pouvoir découvrir l'univers de la recherche avec vous tous.

Aux médecins libéraux avec qui j'ai eu le plaisir de travailler cette année,

À l'équipe de Bordeaux Nord, au Dr Domblides, Dr Moinard, Dr Janvier et au Dr Mathiaux avec qui j'ai fait mes premiers remplacements, qui ont su me laisser le temps de m'acclimater, et ont toujours été d'une grande disponibilité.

Au Dr Casteigt, merci Julien pour ce semestre de fibroscopie, les pauses café entre deux echo-endoscopie et merci de m'avoir permis de travailler avec toi après mon internat, ce fut toujours un plaisir de venir travailler dans ton cabinet à Saint Médard que j'affectionne tout particulièrement.

Au Dr Chakroun, je suis très heureuse Nadia de t'avoir rencontrée et d'avoir passé ces matinées avec toi en fibroscopie et par la suite de t'avoir remplacée à Andernos, où tu as toujours fait en sorte que tout soit organisé au mieux pour ma venue.

Au Dr Chollet et au Dr Dupis, merci à tous les deux pour votre chaleureux accueil dans votre cabinet, pour votre bienveillance, pour avoir toujours été disponible pour me donner vos précieux avis.

Au Dr Raymond, merci à toi Nathalie de m'avoir accueillie au PEAS, de m'avoir présenté toute l'équipe, et de m'aider à me former à la pratique de la médecine du sommeil. J'ai pris beaucoup de plaisir à venir travailler avec toute l'équipe.

Merci à l'équipe de la Pignada, au Dr Mathiaux, au Dr Gerin, au Dr Teissier et au Dr Guillemain, de m'avoir accueillie pour remplacer au sein de leur équipe et de m'avoir permis de découvrir l'univers de la réhabilitation respiratoire.

Merci à tous ceux qui m'ont proposé et que je n'ai pas encore eu l'occasion d'aller remplacer.

À ma famille,

À mon grand-père, qui aurait tant aimé être là.

À mes parents, c'est grâce à vous que je suis ici présente aujourd'hui. Merci de m'avoir accompagnée durant toutes ces années, d'avoir su m'écouter, me soutenir et aiguiller mes choix, parfois difficiles. Merci d'avoir toujours tout fait pour me rendre la vie plus facile. Grâce à vous j'ai eu la possibilité de ne me soucier de rien d'autre si ce n'est de mes études et de profiter de ma vie étudiante jusqu'à aujourd'hui. Je suis très heureuse que vous soyez là aujourd'hui tous les deux.

À ma grand-mère, qui je le sais, attend ce jour avec presque plus d'impatience que moi. Merci à mes grands-parents d'avoir toujours été là, tous les deux, de m'avoir fait découvrir la France et l'Europe autour de bons repas accompagnée du meilleur des chauffeurs.

À mes proches et amis,

À Jean, mon koala ; merci d'avoir toujours été là avec moi, pour les moments de détente et les révisions, même si je sais que ça n'a pas toujours été facile. Tes petites attentions et ton soutien ont été très importants pour moi. On va pouvoir profiter maintenant !

À Amandine, Camille, Paul et Tatiana, la team de la fac, tout a commencé avec ce stage d'ophtalmologie, puis d'endocrinologie, puis avec nos traditionnelles réunions chez Auguste du dimanche, j'ai hâte de fêter ça avec vous.

A Camille, ma réunionnaise préférée, grâce à toi je sais ce qu'est un Rougail Saucisse, et danser le Maloya avec une serviette ! Plein de bons souvenirs : au Burck, au VandB, ou à Tabanac et maintenant ce sera dans le Sud-Est pour les prochaines retrouvailles !

À Agnès, ma petite chirurgienne pianiste expatriée dans le grand nord, il me tarde tellement que tu reviennes parmi nous !

À Hélène, ma co-interne, puis ma coloc et maintenant mon amie. On a fait les 400 coups ensemble et je sens que ce n'est pas terminé. Merci d'avoir toujours été là pour moi. Je suis fière de l'urgentiste que tu es devenue.

À la coloc Lacanau, Solène, Loic, Alain, juste un verre, n'est-ce pas !

À Clémence, heureusement qu'il y a eu le labo pour te connaître, et ce fameux soir au Connemara ! Ne t'inquiète pas, je t'enverrai mes biopsies ;)

À Fabien, mon co-master 2, tu as été si patient à écouter nos malheurs avec Clémence, vivement que l'on reconstitue ce trio infernal !

À Marie, ma plus vieille amie, je pense très souvent à toi et à mon premier voyage à New-York pour te retrouver. Hâte de refaire un jour un road trip avec toi, ma journaliste préférée.

À Pauline, Stéphanie, Philippine, Manon, mes copines du lycée. Qui aurait cru, qu'un jour j'écrirai ces lignes pour vous.

À Marion, ma voisine du dessus, il s'en est passé des choses depuis cette rencontre à ta fenêtre !

À Quentin, Sylvain, Pimous, J-P, Valentin, même dans vingt ans quand je penserai à vous je me rappellerai d'une chose : la belle époque !!! Même aux quatre coins de la France maintenant, rien ou presque n'a changé quand on se retrouve.

Au groupe de Garorock 2017, alias la Chaaabite, je suis tellement heureuse de vous avoir tous rencontrés. Ce voyage avec quelques-uns d'entre vous restera gravé dans ma mémoire pour toujours. A quand le Burning man ?

À mes co-internes,

À mes co-internes de Pneumologie,

À Mathieu et Xavier, pour m'avoir pris sous leurs ailes dès mon arrivée.

À Albane et Amandine et Delphine, pour leurs conseils avisés.

À Manel et Camille, ma promo, les filles faut qu'on se fasse un resto !

À Léo et Claire, les inséparables, vous me faites bien rigoler !

À Pierre, Margaux, Camille, Corentin, Lisa, Nathalia, Laurie

Aux petits nouveaux, qui le sont déjà plus, Claire, Mathilde, et Hadrien, c'était chouette ce semestre avec vous, vous avez assuré !

À mes co-internes de Pau, première session Guillaume et Géraud, ambiance concert et festival à gogo, deuxième session : Nico et Baptiste, Pub, Mac Do ! De belles rencontres, au plaisir de vous recroiser autour d'un verre !

À mes co-internes de Cardiologie, Elisa, ma petite Pierrard, Marie-Lou, et Marina. Au début j'étais inquiète : 4 filles dans un service qu'est-ce que ça va donner ? Et finalement, ce fut juste parfait ! Des souvenirs mémorables et d'autres à venir avec votre mini équipe !

À mes co-internes de Médecine interne, les deux Camilles, Cécile, Alix, Vivien !

À mes co-internes de Réanimation, Big up pour l'aile 1 : Guillotin, Nathan, Arnaud, et Sioniac, on a fini par t'intégrer ! Sans oublier l'aile 2 : Arnaud, Philippe, Pierre-Antoine, Simon. Ce semestre fut époustouflant, ps : vos vidéos et vos blagues What's app me manquent !

À mes co-Master 2, hébergés dans la Poke-annexe : Mélanie, Nichi, Thomas, Valou du 44, Clémence et Fabinou mes deux compères, aux lofteurs : Florence, Laure-Anne, Juliette, Amandine, Hannah !

Sommaire

Index des figures	16
Index des tableaux	17
Index des annexes	18
Liste des abréviations	19
1- Introduction	21
2- Contexte de l'étude	22
2-1 La mucoviscidose : généralités	22
2-1-1 Histoire de la maladie	22
2-1-2 Epidémiologie	24
2-1-3 Génétique et CFTR	27
2-1-4 La protéine CFTR	29
2-1-5 Manifestations cliniques extra-respiratoires	31
2-1-6 L'atteinte respiratoire de la mucoviscidose	32
2-1-7 Prise en charge de l'atteinte respiratoire de la mucoviscidose	33
2-1-8 Les nouvelles thérapeutiques dites protéiques	36
2-1-9 Prise en charge des autres atteintes de ma mucoviscidose	38
2-2 La place de l'imagerie dans la mucoviscidose	39
2-2-1 Consensus	39
2-2-2 Sémiologie radiologique	40
2-2-3 Technique scanographique	41
2-2-4 Sémiologie scanographique	41
2-2-5 Apports par rapport aux autres techniques d'évaluation	42
2-3 Outils d'évaluation de l'imagerie : les différents scores utilisés et leur pertinence clinique	42
2-3-1 Intérêt d'un score radiologique	42
2-3-2 Score de Bhalla	43
2-3-3 Score de Brody II	44
2-3-4 Score de Helbich	44
2-3-5 Autres scores	45
2-3-6 Limites de l'utilisation des scores scanographiques	45
2-4 Impact des rayons X sur la santé	45
2-4-1 Dosimétrie en radiologie	45
2-4-2 Apports des études sur les phénomènes historiques	46
2-4-3 Apports des études sur les effets néfastes des rayons X dans le domaine médical	47
2-5 L'IRM pulmonaire	49
2-5-1 Généralités	49
2-5-2 Amélioration des techniques d'IRM pulmonaire	49
2-5-3 IRM pulmonaire, nouvelle séquence PETRA	50
3- Objectif	51
3-1 Objectif principal	51
3-2 Objectifs secondaires	51
4- Matériel et méthodes	52
4-1 Type d'étude	52
4-2 Population étudiée	52
4-3 Protocole d'étude	53
4-4 Schéma d'étude	53
4-5 Critères de jugement	54
4-5-1 Critère de jugement principal	54

4-5-2 Critères de jugement secondaires	54
4-6 Analyses statistiques	55
5- Résultats	56
5-1 Diagramme des flux	56
5-2 Caractéristiques socio-démographiques de la population initiale et données cliniques	56
5-3 Comparaison de la population sous Orkambi® et sans Orkambi®	58
5-4 Reproductibilité du score d'Helbich-Bhalla en IRM et en TDM à M0	61
5-5 Reproductibilité intra observateur du score d'Helbich-Bhalla en IRM et en TDM à M0	62
5-6 Corrélation entre le score d'Helbich-Bhalla en IRM et en TDM avec les données spirométriques à M0	63
5-7 Corrélation entre le score d'Helbich-Bhalla en IRM et en TDM avec le nombre d'exacerbations respiratoires pendant l'année d'étude	63
5-8 Evolution du score d'Helbich-Bhalla en IRM entre M0 et M12 chez la population sous Orkambi® versus celle sans Orkambi®	64
5-9 Evolution du VEMS entre M0 et M12 chez la population sous Orkambi® versus celle sans Orkambi®	64
5-10 Evolution du T2 score en IRM entre M0 et M12 chez la population sous Orkambi® versus celle sans Orkambi®	64
5-11 Tolérance de l'IRM pulmonaire	66
6- Discussion	67
7- Conclusion	71
8- Annexes	72
8-1 Questionnaire de tolérance de l'IRM pulmonaire	72
9- Références	73
Résumé	80
Abstract	81
Serment d'Hippocrate	82

Index des figures

Figure 1 : Hommes et femmes ayant participé à la découverte de la mucoviscidose	24
Figure 2 : Prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 100 000 habitants)	25
Figure 3 : Evolution du nombre de patients depuis 1992	26
Figure 4 : Pyramides des âges	26
Figure 5 : Les différents types de mutation	29
Figure 6 : Diagramme schématique de la structure de la protéine CFTR	30
Figure 7 : Orkambi® (Lumacaftor-Ivacaftor)	37
Figure 8 : Score de Brasfield	40
Figure 9 : Score de Bhalla	43
Figure 10 : Score de Helbich	44
Figure 11 : Diagramme des flux	56
Figure 12 : Comparaison d'images en TDM et en IRM à M0 d'un patient de 27 ans atteint de mucoviscidose	61
Figure 13 : Comparaison d'images en TDM et en IRM à M0 d'un patient de 23 ans atteint de mucoviscidose sous Orkambi®	65
Figure 14 : Comparaison des images en TDM et en IRM d'une ABPA	69

Index des Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients	57
Tableau 2 : Comparaison des patients avec et sans Orkambi®	59
Tableau 3 : Reproductibilité du score d’Helbich-Bhalla en IRM et en TDM à M0	61
Tableau 4 : Reproductibilité intra observateur entre le score d’Helbich-Bhalla en TDM (A) et en IRM (B) à M0	62
Tableau 5 : Corrélation entre le score d’Helbich-Bhalla en IRM et en TDM avec les données spirométriques à M0	63

Index des annexes

Annexe 1 : Questionnaire de tolérance de l'IRM pulmonaire

72

Liste des abréviations

ABPA : Aspergillose broncho-pulmonaire allergique

ADP : Adénosine di phosphate

ATP : Adénosine tri phosphate

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CCI : Coefficient de corrélation intra classe

Cl : Chlore

CFTR: *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*

CHU : Centre hospitalier universitaire

CPT : Capacité pulmonaire totale

CVF : Capacité vitale forcée

CRCM : Centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose

CT: *Computed tomography*

DEM : Débits expiratoires moyens

ECBC : Examen cytobactériologique des crachats

ECFS: *European cystic fibrosis society*

EFR : Epreuves fonctionnelles respiratoires

ENaC : Canal épithélial sodique

FDA: *Food and Drug Administration*

FEV1: *Forced expiratory volume in 1 second*

HAS : Haute autorité de santé

ICC: *Intra-class correlation*

IRM : Imagerie par résonance magnétique

M0, M3, M6, M12 : Mois 0, 3^{ème} mois, 6^{ème} mois, 12^{ème} mois

mGy : milli Gray

MRI: *Magnetic resonance imaging*

mSv : milli Sievert

Na : Sodium

NaCl : Chlorure de Sodium

NS : Non significatif

ORCC: *Outwardly Rectifying Chloride Channel*

PaO2 : Pression partielle en oxygène

PaCO2 : Pression partielle de dioxyde de carbone

PETRA: *Pointwise Encoding Time Reduction with Radial Acquisition*

PNDS : Protocole national de diagnostic et de soins

SAMS : *Staphylococcus aureus* méticillino-sensible

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SpO2 : Saturation pulsée en oxygène

TDM : Tomodensitométrie

TE : Temps d'écho

TR : Temps de répétition

UTE : Echo ultra court (*ultra-short echo time*)

VEMS : Volume expiratoire maximal en 1 seconde

VIBE: *Volumetric interpolated breath-hold examination*

1-Introduction

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques graves. En France, l'incidence annuelle est de 200 enfants par an. On estime le nombre total de patients atteints à plus de 7000 (1). Il s'agit d'une maladie pouvant toucher plusieurs organes, avec notamment une atteinte ORL, digestive, pancréatique, hépatique, mais la sévérité de la mucoviscidose est liée à l'atteinte pulmonaire, responsable de 90% des décès. Chez les patients atteints de mucoviscidose, les recommandations françaises préconisent la réalisation d'une radiographie de thorax de façon annuelle et lors de chaque événement intercurrent. Les indications du scanner thoracique dans le suivi restent peu claires et mal codifiées mais de plus en plus de centres l'utilisent afin d'avoir une évaluation plus précise de l'atteinte pulmonaire de la maladie. L'espérance de vie des patients ne cessant d'augmenter, se pose le problème de l'impact des radiations ionisantes répétées sur la survenue de cancer radio induit. En effet, des études réalisées chez les survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki laissent entrevoir un sur risque de cancers radio induits chez ces sujets (2,3). Des études de cohorte pédiatrique confirment une incidence élevée de cancer notamment cérébral et de leucémie chez les enfants exposés de façon itérative aux radiations ionisantes (4-8). C'est donc pour cette raison que le développement d'une technique d'imagerie non irradiante, sensible et reproductible permettant d'analyser le parenchyme pulmonaire est devenu indispensable. L'IRM pulmonaire est longtemps restée un examen de réalisation difficile du fait de la faible densité en protons du poumon, de la difficulté d'accès à la technique, des importants artefacts en lien avec la respiration et du temps d'acquisition assez long avec parfois nécessité d'injection de produit de contraste. Le développement d'une technique d'IRM à temps d'écho ultra court permet d'envisager l'IRM pulmonaire dans le suivi des patients atteints de mucoviscidose et ce dès leur plus jeune âge. Deux études, la première chez une dizaine de volontaires sains et la deuxième chez un petit échantillon de patients atteints de mucoviscidose, montrent une bonne corrélation avec le scanner et une bonne reproductibilité intra et inter observateur (9,10).

L'objectif principal de notre étude est d'étudier la concordance entre l'IRM en séquence UTE et la TDM thoracique très basse dose sans injection pour l'analyse semi-quantitative des lésions des voies aériennes proximales, distales et du parenchyme pulmonaire liées à la mucoviscidose à l'aide du score semi-quantitatif d'Helbich-Bhalla ainsi que la corrélation avec divers paramètres cliniques tels que les données spirométriques, le nombre d'exacerbations durant l'année et la qualité de vie. L'analyse de la variation des hypersignaux T2 en IRM entre M0 et M12, avec un focus notamment chez les patients traités par Orkambi® sera un des points importants des objectifs secondaires de cette étude.

2- Contexte de l'étude

2-1 La mucoviscidose : généralités

2-1-1 Historique de la maladie

Dès le moyen âge la mucoviscidose était connue comme la maladie du « baiser salé ». En effet le goût salé d'un baiser sur le front de l'enfant présageait d'un sort funeste (11,12). En 1936, Guido Fanconi, pédiatre suisse, décrit pour la première fois la maladie comme étant une fibrose kystique du pancréas associée à des bronchectasies, chez des enfants supposés atteints de maladie cœliaque (12).

Le terme de « mucoviscidosis », créé à partir des termes « mucus » et « visqueux », fut utilisé pour la première fois en 1943 par le docteur Sydney Farber (13) qui était persuadé que la maladie était due à une diffusion généralisée de mucus visqueux. Le terme de « mucoviscidosis » reste très employé dans le monde, et notamment en France, et est parfois préféré au terme anglais « cystic fibrosis ».

Le caractère héréditaire et le mode de transmission récessif furent suggérés en 1945 par Dorothy Andersen et Hodges (14).

Lors d'une forte canicule durant l'été 1948 à New York de nombreux bébés furent admis à l'hôpital Columbia en état de déshydratation. Le docteur Paul di Sant' Agnese découvrit et décrit en 1953 (15) les anomalies électrolytiques dans la sueur des malades (augmentation importante de la concentration de $[NaCl]$), permettant d'envisager une méthode diagnostique spécifique à la maladie : le test de la sueur. Un taux de $[NaCl] > 60\text{mmol/L}$ dans la sueur permettait d'affirmer la maladie. Pendant des années la stimulation thermique a été utilisée, au cours de laquelle les enfants étaient entièrement enveloppés dans des pansements afin de stimuler la transpiration. Le recueil de la sueur était effectué grâce à des buvards. Heureusement la technique a été ensuite simplifiée grâce à la méthode de l'iontophorèse à la pilocarpine décrite en 1959 par Gibson et Cooke(16). Le test de la sueur reste à ce jour un test utilisé en routine pour le diagnostic de la maladie.

C'est au début des années 1980 que le lien physiopathologique fut fait entre d'une part l'anomalie de la sécrétion de mucus et d'autre part l'anomalie de la sueur. En 1981, Knowles et al, découvrirent que chez les patients atteints, le potentiel électrique au niveau de la muqueuse nasale était plus électronégatif que chez les sujets sains, du fait d'une réabsorption massive de Na par les cellules épithéliales, expliquant ainsi la déshydratation du mucus (17). En 1983 Quinton, lui-même atteint d'une forme bénigne de mucoviscidose, a découvert en travaillant sur ses propres cellules, un taux anormalement bas de perméabilité au Chlore dans les cellules conduisant

à une faible réabsorption du sel, et donc à une augmentation de la concentration de [NaCl] dans la sueur (18,19). Alors que chez le sujet sain la sueur est hypo-osmolaire au plasma.

Le CFTR est un canal chlore présent à la membrane apicale des cellules épithéliales. Il contrôle aussi le canal ENaC. Si le CFTR est absent, on assiste à une réabsorption exagérée de Na⁺ et donc à une déshydratation du mucus. Mickaël Wesh a réalisé les premiers enregistrements de canaux ioniques, en utilisant la technique du Patch-Clamp (20). Gray et Argent en 1985, ont réalisé les premiers enregistrements du canal CFTR (21).

Tsui et son équipe ont permis en étudiant des souris hybrides la localisation du gène sur le bras long du chromosome 7 (22). En 1989, le gène impliqué dans la mucoviscidose est isolé par les équipes de Tsui, Collins et Riordan et fera l'objet de trois articles dans Science (23-25).

L'anomalie génétique à l'origine de la maladie est enfin découverte, il s'agit d'une mutation d'un gène localisé en 7q31 et contenant 27 exons, nommé Cystic Fibrosis (CF) codant une protéine transmembranaire appelée Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR) composée de 1480 acides aminés. Ce n'est que plus tard qu'Anderson démontra que CFTR était bien un canal du chlore(26). La découverte de l'anomalie génétique permit par la suite d'ajouter le génotypage au protocole diagnostique.

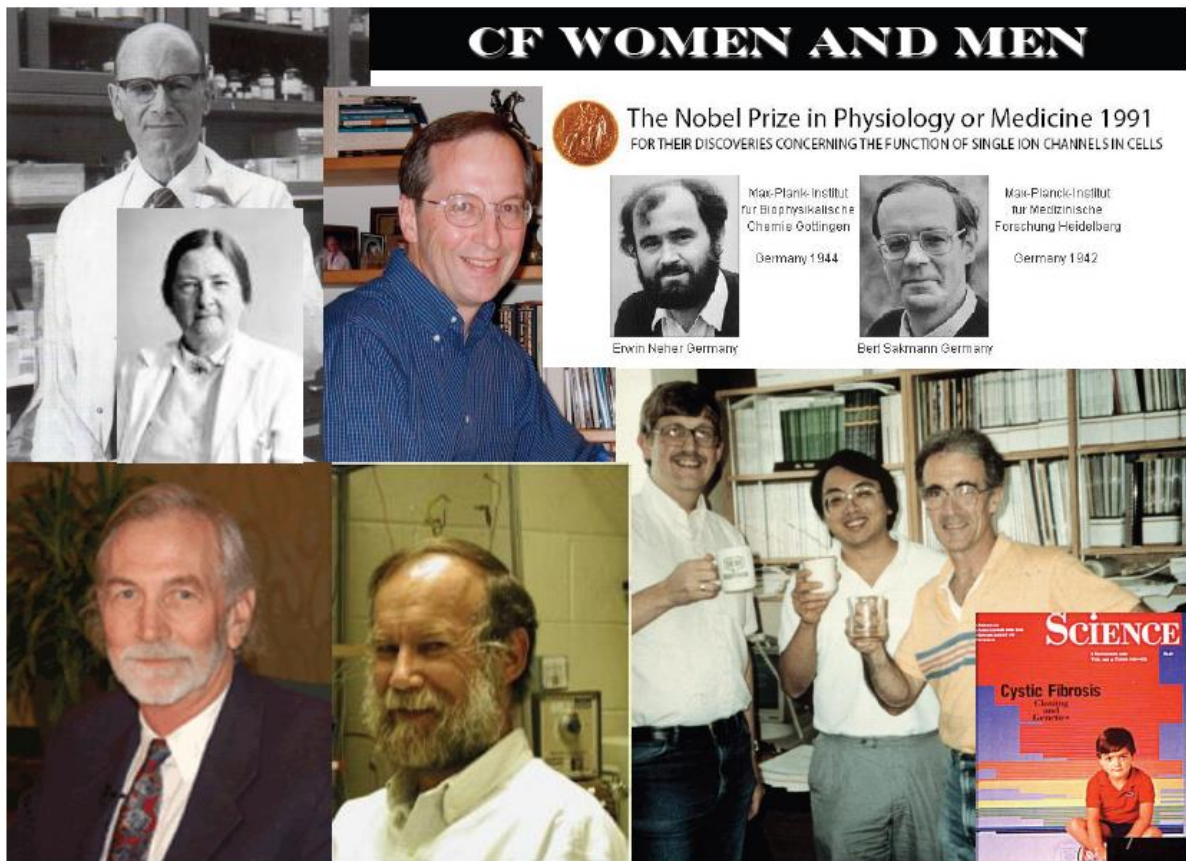


Figure 1 : Hommes et femmes ayant participé à la découverte de la mucoviscidose

2-1-2 Epidémiologie

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques graves.

Le Conseil médical de l'association Vaincre la Mucoviscidose a mis en place en 1992 un Observatoire National de la Mucoviscidose(1) .

En France, 200 enfants naissent chaque année atteints de la mucoviscidose, soit en moyenne 1 sur 4 500 nouveau-nés, avec une forte disparité régionale due aux socles génétiques locaux : la maladie concerne ainsi 1 enfant sur 3 000 en Bretagne, contre 1 sur 7 à 8 000 en Languedoc-Roussillon. En Aquitaine la prévalence est de 1 naissance sur 4000. Par ailleurs, les populations européennes sont plus fréquemment concernées que celles d'origine africaine ou asiatique. On compterait 7 000 patients en France et 75 000 dans le monde (27). Le diagnostic de la maladie est amélioré depuis le dépistage néonatal systématique mis en place en 2002.

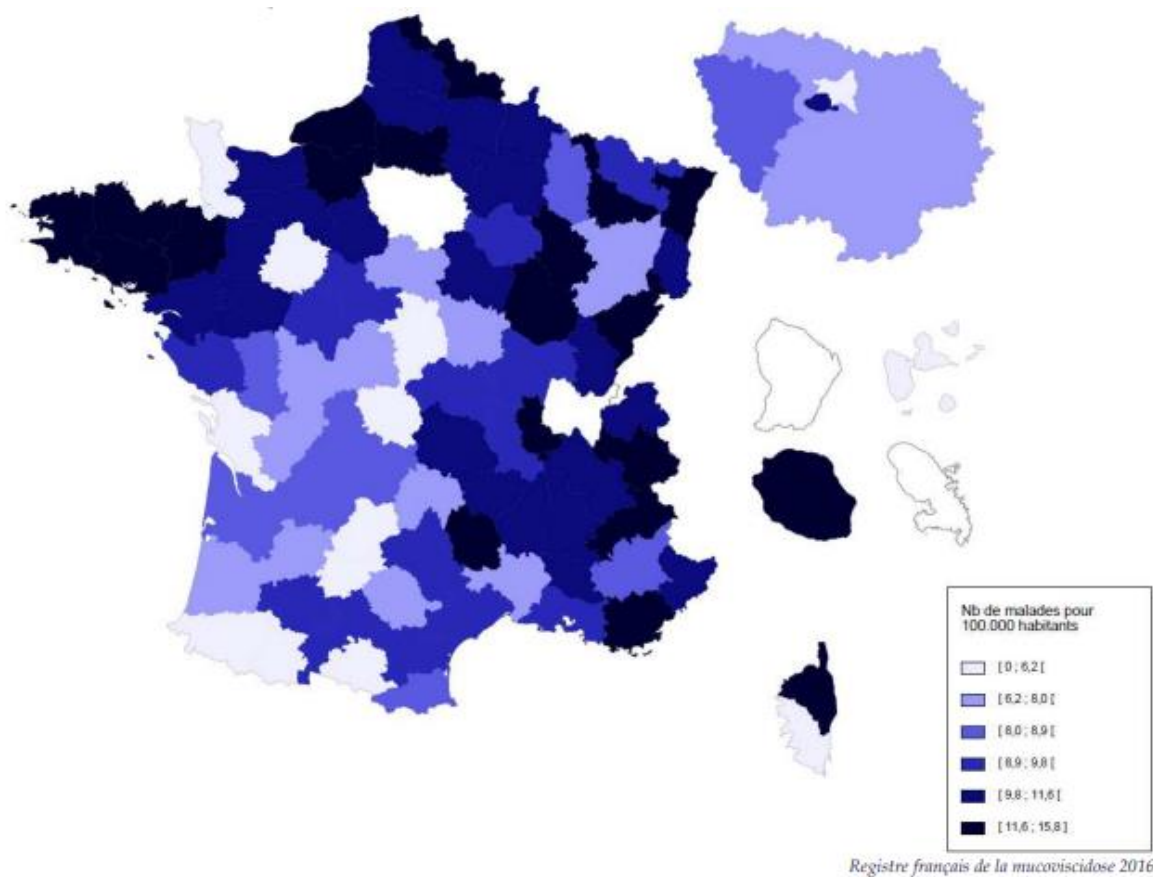


Figure 2 : Prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 100 000 habitants)

Aujourd’hui, bien que toujours la première cause d’insuffisance respiratoire chez l’enfant, grâce aux progrès de la recherche et à l’amélioration de la prise en charge de cette maladie, l’espérance de vie moyenne d’un patient est approximativement de 40 ans, alors qu’elle n’était que de 5 ans dans les années 1960. 55% des patients ont plus de 18 ans en 2016 (1). Il est probable que les enfants malades nés ces dernières années voient leur espérance de vie encore améliorée, a fortiori avec les nouvelles thérapies.

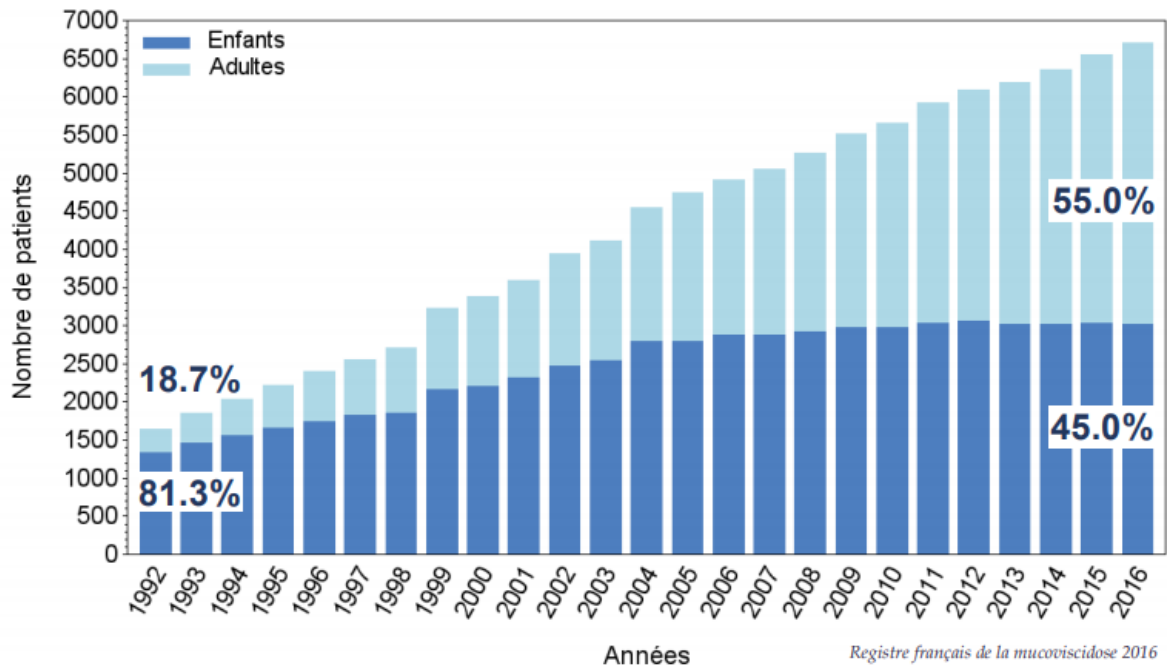


Figure 3 : Evolution du nombre de patients depuis 1992

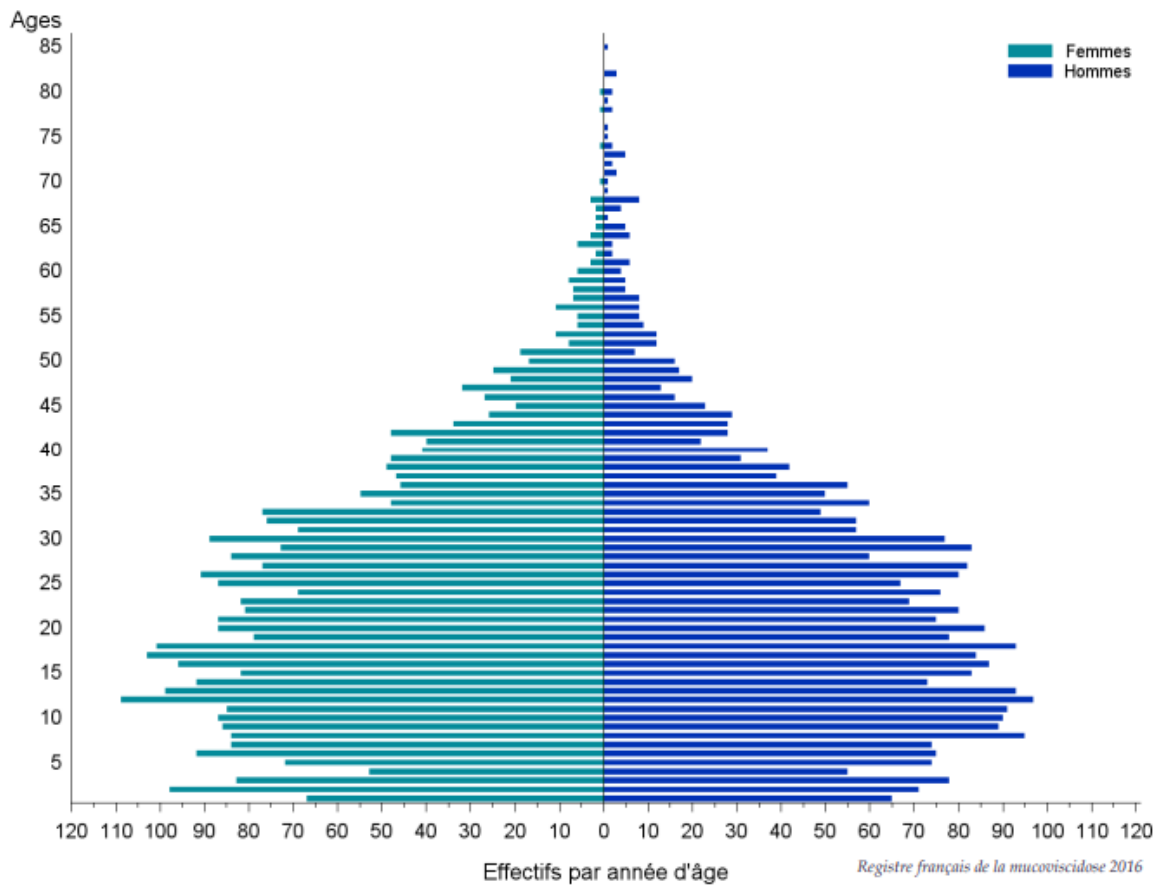


Figure 4 : Pyramides des âges

2-1-3 Génétique et CFTR

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive touchant le gène CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) avec environ 2000 mutations connues. Les personnes hétérozygotes ayant une seule mutation ne sont pas atteintes, ce sont des porteurs sains. Environ 2 millions de Français sont ainsi porteurs d'une mutation sans le savoir.

Dans l'immense majorité des cas, la maladie est diagnostiquée dès la naissance de l'enfant, grâce à la démarche de dépistage néonatal systématique implantée dans toutes les maternités de France depuis 2002. Seuls quelques rares cas de mucoviscidose modérée ne seront identifiés qu'à un âge plus avancé, voire adulte.

Le dépistage systématique se déroule en deux temps : le premier consiste à doser la trypsine immuno-réactive dans le sang des nouveau-nés au troisième jour de vie grâce au test de Gutrie, à partir de quelques gouttes de sang prélevées par une piqûre au talon. Cette molécule est une enzyme pancréatique dont le passage dans le sang est favorisé par l'obstruction *in utero* des canaux pancréatiques par du mucus. Un taux élevé est associé à un risque élevé de mucoviscidose. Pour les enfants concernés, la présence des mutations du gène codant pour la protéine CFTR est recherchée dans le second temps, à partir du même échantillon sanguin. Si le test génétique est positif, le diagnostic de mucoviscidose peut être posé.

Un test biologique complémentaire est systématiquement réalisé. Ce test dit 'de la sueur' permet de doser les ions chlorures après avoir favorisé la sudation du patient. Ce taux est anormalement élevé chez les malades atteints de mucoviscidose.

Les patients ayant un désir d'enfant et les couples ayant déjà un enfant atteint de mucoviscidose peuvent bénéficier d'un conseil génétique en vue d'un éventuel dépistage prénatal ou d'un diagnostic pré implantatoire. Ces consultations de génétique médicale sont notamment l'occasion de proposer une enquête génétique familiale, étendue 'en cascade' aux frères et sœurs. Ce travail permet d'identifier les porteurs sains de la famille qui pourront aussi bénéficier d'un conseil génétique (28).

Chez l'humain le gène CFTR est localisé sur le locus 7q31.2, donc dans la sous-bande 2 de la bande 1 de la région 3 du bras long du chromosome 7. Il est constitué d'environ 250 000 paires de bases et contient 27 exons (23–25). Environ 2000 mutations sont actuellement recensées ; la mutation F508del est la plus fréquente et représente environ 70% des allèles mutés, et environ 50% des patients sont homozygotes pour cette mutation. Il existe une grande hétérogénéité de répartition de cette mutation, suivant un gradient nord-ouest/sud-est en Europe, avec, par exemple, 88% de

patients porteurs d'au moins une mutation F508del au Danemark, 81% en Bretagne et 50% en Italie.

Les mutations peuvent atteindre le gène de différentes façons, avec comme conséquence une réduction de la fonction et/ou de la quantité de la protéine CFTR. On retrouve 6 classes de mutations :

- classe 1 : Absence de synthèse protéique en lien avec des anomalies d'épissage, des mutations non-sens ou des codons stop (exemple : G542X ; W1282X, R533X) ;
- classe 2 : défaut de maturation en lien avec des mutations faux sens, des délétions entraînant une réduction à la fois de la quantité et de la fonction de la protéine (exemple : F508del, N1303K, R560T, I507del) ;
- classe 3 : défaut de régulation du canal avec réduction de sa fonction, en lien avec des mutations faux sens, des substitutions (exemple : G551D, S1225P, G1244E, G1349D) ;
- classe 4 : défaut de conductance en lien avec des mutations faux sens, des substitutions (exemple : R117H, R334W, R347P) ;
- classe 5 : réduction de la synthèse protéique en lien avec des mutations d'épissage, faux sens ou des substitutions (exemple : 125 G-C, A455E)
- classe 6 : défaut de stabilité à la membrane en lien avec des mutations faux sens et des substitutions (exemple : Q142X)

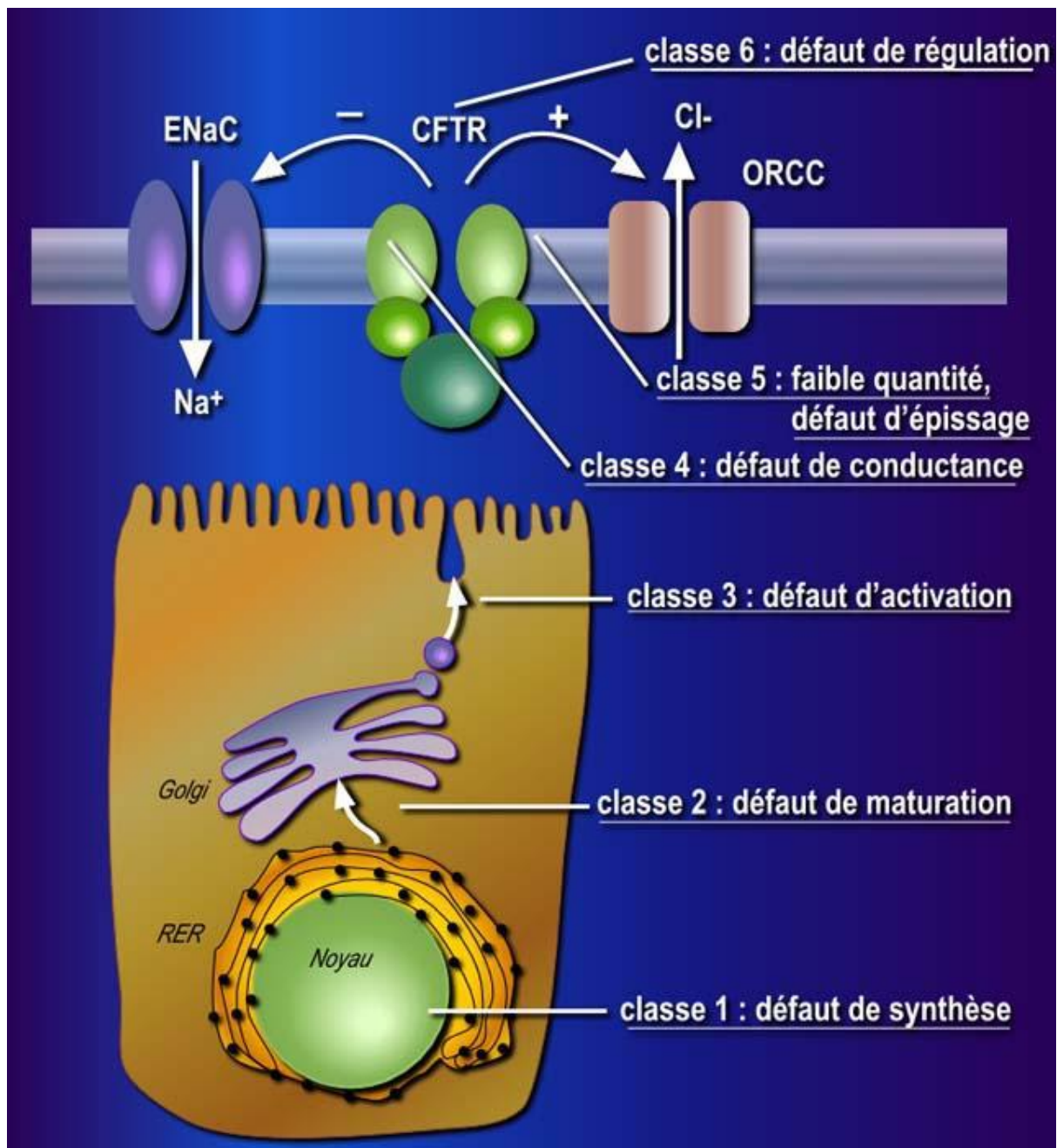


Figure 5 : Les différents types de mutation

<http://www.123bio.net>

Les mutations de classe I, II, et III sont dites sévères et celles de classe IV, V et VI sont responsables de formes moins sévères de la maladie. Les conséquences au niveau moléculaire seront différentes en fonction du type de mutation. Pour exemple, la protéine CFTR ne sera pas fabriquée en cas de mutation G542X, et donnera lieu à une protéine défectueuse en cas de délétion F508del.

2-1-4 La protéine CFTR

La protéine CFTR est une protéine avec deux domaines transmembranaires : MSD-1 et MSD-2 deux domaines de liaisons à l'ATP intra cellulaire : NBD1 et NBD2 et un domaine régulateur avec de nombreux sites de phosphorylation (29).

C'est une protéine quasi ubiquitaire notamment dans les cellules épithéliales et elle est exprimée à la membrane apicale des cellules épithéliales de l'appareil respiratoire.

Les fonctions de la protéine CFTR sont diverses :

-C'est avant tout un canal chlore activé par la protéine kinase A (voie de l'AMPC) (26)

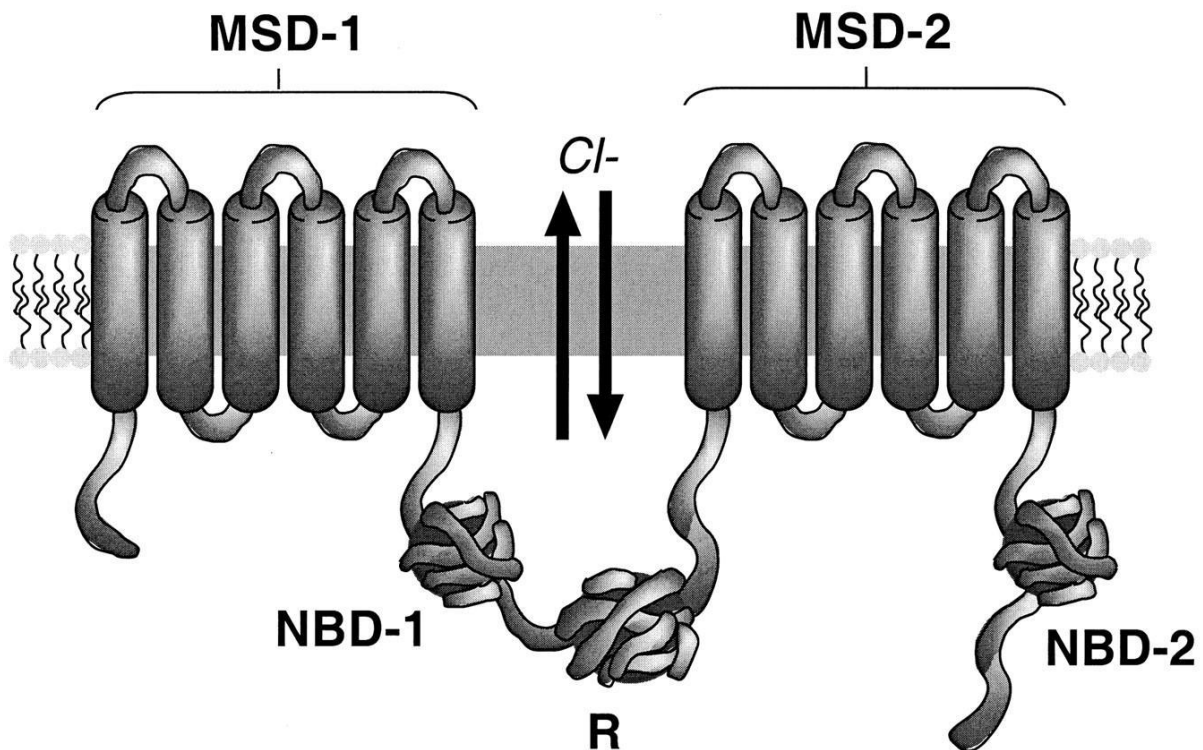


Figure 6 : Diagramme schématique de la structure de la protéine CFTR

Jeffrey B. Lyczak, Carolyn L. Cannon, Gerald B. Pier, Clin Microb Rev 2002

Ce canal chlore fait sortir les ions Cl^- de la cellule épithéliale. La fixation de l'ATP entraîne un changement de la conformation de la protéine et permettrait l'ouverture du canal. La fixation d'une deuxième molécule d'ATP prolongerait le temps d'ouverture du canal qui se fermerait lorsque l'ATP est hydrolysée en ADP. Ce canal étant défectueux dans la mucoviscidose, la rétention dans la cellule des ions Cl^- empêche la sortie passive d'eau et entraîne donc une déshydratation des sécrétions et du mucus devenant ainsi épais et visqueux. Au niveau des glandes sudoripares, l'orientation des flux d'ions est inversée, ce qui explique la concentration élevée d'ions Cl^- dans la sueur des malades.

Le canal CFTR a une conductance de 6-10 pS, avec une perméabilité anionique pour le $Br > Cl > I > F$. Il est activé par la protéine kinase A et l'activité du canal est dépendante de l'ATP cytosolique (30).

- C'est un régulateur d'autres canaux ioniques (ORCC, ENaC, ...) et d'aquaporines. Il permet l'hydratation du mucus en favorisant la sécrétion d'eau et en inhibant la pompe à sodium épithéliale ENaC. Il favorise aussi le passage d'ions bicarbonates dans le mucus et contrôle ainsi son acidité. Cette alcalinisation pourrait être importante car un mucus trop acide a des propriétés antibactériennes moindres.
- C'est un pore permettant le passage transmembranaire d'autres molécules.
- C'est un régulateur du trafic vésiculaire intracellulaire (endocytose/exocytose).
- La protéine CFTR permet la maturation de certaines glycoprotéines.
- C'est un récepteur pour *Pseudomonas aeruginosa*.
- Elle joue un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire (sécrétion de cytokines, composés du système endogène de défense immunitaire du poumon de type hypiodite (OI⁻), hypochlorite (OCl⁻), hypothiocyanite (OSCN⁻)).

2-1-5 Manifestations cliniques extra respiratoires

La mucoviscidose est une maladie génétique autosomique récessive caractérisée par un déséquilibre de la balance hydro électrolytique au niveau des épithélia.

Les manifestations cliniques sont diverses et beaucoup d'organes sont atteints à savoir :

Atteinte digestive :

- L'insuffisance pancréatique exocrine concerne près de 82% des patients en France. 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. Le traitement repose sur une substitution en extraits pancréatiques et vitamines liposolubles et en un régime alimentaire enrichi.
- L'iléus méconial est la manifestation la plus précoce de la mucoviscidose, présent chez 10 à 15% des nouveau-nés (11). Il est quasi pathognomonique 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.

Atteinte hépatique :

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

Atteintes 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). Il existe une hypofertilité chez les femmes liée à une glaire cervicale épaisse.

Atteinte endocrinienne :

Un diabète insulino-dépendant peut apparaître dans l'évolution de la maladie lorsque la fibrose pancréatique s'étend aux îlots de Langerhans. On parle alors d'insuffisance pancréatique endocrine.

Atteinte ORL :

Elle est quasi constante et se manifeste par une polypose nasale, et/ou une sinusite chronique.

Atteinte des glandes sudoripares :

Elle entraîne un risque de déshydratation en raison d'une sueur riche en ions chlorures.

Autres atteintes :

On observe aussi fréquemment une ostéopénie ou ostéoporose d'origine multifactorielle, des arthropathies, des lithiases rénales et biliaires...

2-1-6 L'atteinte respiratoire de la mucoviscidose

Le pronostic de la maladie va à l'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose puisqu'elle est responsable de 90% de la morbi-mortalité (2). C'est la principale cause d'insuffisance respiratoire chez l'enfant.

Le dysfonctionnement de la protéine CFTR au niveau des cellules épithéliales respiratoires 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. L'épithélium lésé augmente l'adhérence de bactéries, et favorise la survenue d'infections favorisant elles-mêmes l'inflammation. Ce processus aboutit à terme à la destruction progressive des bronches et du parenchyme pulmonaire et à l'altération des échanges gazeux.

La colonisation bactérienne respiratoire survient précocement dans l'histoire de la maladie. Les premiers germes en cause sont *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae* suivis par *Pseudomonas aeruginosa* qui est la bactérie la plus fréquemment responsable d'infection bronchique chronique chez l'adulte. La primo-infection à *Pseudomonas aeruginosa* doit aboutir à

une prise en charge précoce afin de retarder l'infection chronique. En effet cette dernière marque un tournant évolutif et grève le pronostic de la maladie. D'autres bactéries parfois multi résistantes peuvent aussi être responsables d'infection bronchique chronique (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia sp...*).

La mucoviscidose prédispose aussi aux infections à mycobactéries atypiques, notamment des complexes *avium* ou *abscessus*, et aux infections fongiques (*Aspergillus fumigatus*, *Scedosporium...*).

Les complications de l'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose sont multiples et doivent être recherchées :

- l'exacerbation respiratoire est la complication la plus fréquente. Elle est le plus souvent en rapport avec l'infection chronique du patient, parfois suite à un facteur déclenchant extérieur (infection virale, exposition à un allergène ou un aérocontaminant). Elle se caractérise par une majoration des signes fonctionnels respiratoires et parfois des signes généraux (asthénie, anorexie). La fièvre et le syndrome inflammatoire biologique sont inconstants. Le traitement repose sur l'antibiothérapie adaptée aux germes retrouvés dans l'ECBC, le drainage bronchique et l'hydratation.
- atélectasie
- hémoptysie pouvant être de faible à grande abondance et menacer le pronostic vital
- pneumothorax
- aspergillose broncho pulmonaire allergique
- hypertension pulmonaire
- hyperréactivité bronchique
- insuffisance respiratoire chronique

Ainsi l'évolution de l'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose est émaillée de complications qui doivent être prises en charge précocement, car elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital à court ou plus long terme.

2-1-7 Prise en charge de l'atteinte respiratoire de la mucoviscidose

La prise en charge de la mucoviscidose relève d'une prise en charge multidisciplinaire, coordonnée par le CRCM (Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose) pédiatrique puis adulte faisant intervenir différents professionnels de santé tels que les médecins (pédiatres, pneumologues, gastroentérologues, endocrinologues), les kinésithérapeutes, les infirmières coordinatrices, les diététiciens, et les psychologues. Les CRCM ont été créés en 2001 afin d'optimiser la prise en charge spécifique des patients et sont au nombre de 47 répartis sur toute la métropole ainsi qu'à la Réunion.

Les principes de base de la prise en charge de l'atteinte respiratoire sont :

-la kinésithérapie respiratoire de drainage bronchique au mieux quotidienne, plus efficace lorsqu'elle est réalisée par un professionnel mais le niveau de preuve dans la littérature reste faible (31)

-Les mucolytiques avec notamment la rDNAse (Pulmozyme®) par voie nébulisée qui permet d'améliorer la fonction respiratoire en augmentant la clairance mucociliaire, et dont l'utilisation est recommandée chez les patients atteints de mucoviscidose de plus de 6 ans. Le sérum salé hypertonique nébulisé peut être utilisé en cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance du Pulmozyme®. La N-acétylcystéine par voie orale a également été étudiée dans une étude de phase 2 en 2015 (32) et permettait un maintien de la fonction respiratoire versus placebo.

-assurer une bonne hydratation

-Le contrôle de l'environnement

-L'azithromycine (33) avec un effet anti-inflammatoire et anti-microbien. Des recommandations françaises ont été publiées en 2015 qui stipulent que l'indication est à discuter chez tout enfant de plus de 6 ans atteint de mucoviscidose pour une durée minimale de 6 mois (34). Le traitement, qui vise à réduire le nombre d'exacerbations, devra être interrompu en cas d'inefficacité. Cette molécule est prescrite chez 40% des patients atteints de mucoviscidose en France.

-Le traitement de l'infection bactérienne bronchique chronique par une antibiothérapie orale ou inhalée, selon le germe identifié. En ce qui concerne l'infection chronique à *Pseudomonas*, différents antibiotiques inhalés peuvent être utilisés, sous forme nébulisée (Tobramycine (TOBI®), Colistine (COLIMYCINE® ou TADIM®), Aztreonam (CAYSTON®)) ou sous forme de poudre sèche inhalée (Tobramycine (TOBI podhaler®) ou Colistine (COLOBREATHE®)).

-Les exacerbations respiratoires, très fréquentes dans la mucoviscidose, devront également être traitées par antibiothérapies systémiques, par voie orale ou IV selon le germe responsable. La prise en charge ambulatoire ou en hospitalisation dépendra de la sévérité de l'exacerbation et des modalités de traitement.

Une tentative de standardisation de la définition de l'exacerbation respiratoire pour les études avec les critères modifiés de Fuchs a été réalisée (35) :

Instauration d'un nouvel antibiotique en raison de l'apparition d'au moins 2 symptômes parmi les suivants :

- ✓ changement de volume ou de couleur des expectorations
- ✓ majoration de la toux
- ✓ majoration de la dyspnée
- ✓ majoration de l'asthénie
- ✓ anorexie ou amaigrissement
- ✓ diminution de plus de 10% des paramètres fonctionnels respiratoires
- ✓ modification radiologique

-L'hémoptysie, d'origine multifactorielle, est en partie liée à la néo-vascularisation bronchique, elle-même favorisée par l'infection et l'inflammation chroniques. Elle survient le plus souvent en contexte d'exacerbation, principalement à l'âge adulte

En cas d'hémoptysie de faible abondance soit <5mL, une gestion en ambulatoire est possible. Il faudra prendre contact avec le centre référent du patient, corriger les éventuels troubles de l'hémostase, poursuivre les traitements habituels, traiter une éventuelle exacerbation associée. L'Exacyl® (acide tranexamique) n'a pas sa place dans les recommandations mais est largement utilisé.

Lors d'hémoptysie de moyenne abondance entre 5 et 240mL, une hospitalisation est nécessaire pour surveillance de la quantité d'hémoptysie et de la tolérance respiratoire. Il faut débiter une cure d'antibiotique même en l'absence d'exacerbation. L'artério-embolisation bronchique est à discuter au cas par cas. Les protocoles de prise en charge ne sont pas standardisés et dépendent de chaque centre (Exacyl®, aérosols d'adrénaline).

Les hémoptysies massives doivent être prises en charge en soins intensifs. En période aiguë la kinésithérapie respiratoire et la VNI doivent être interrompues. L'artério-embolisation bronchique doit être envisagée. En cas d'impossibilité d'embolisation et d'hémoptysie active des traitements médicamenteux tels que la Glypressine peuvent être utilisés. La chirurgie d'hémostase reste un traitement de dernier recours.

L'hémoptysie peut mettre en jeu le pronostic vital, surtout chez les patients avec altération importante de la fonction respiratoire. En cas d'épisodes abondants répétés non contrôlés par les embolisations bronchiques, elle est une indication à la transplantation pulmonaire.

-Le pneumothorax signe un tournant évolutif dans la maladie, et survient le plus souvent chez des patients à la fonction respiratoire altérée. Les patients doivent être hospitalisés pour surveillance ou drainage thoracique en fonction de l'abondance du pneumothorax. Si une symphyse chirurgicale est nécessaire (bullage prolongé, récurrence homo ou controlatérale), elle devra, de préférence, être réalisée par une équipe de chirurgie pratiquant aussi la transplantation pulmonaire, afin de limiter les risques hémorragiques si un jour une greffe est indiquée.

-La réhabilitation respiratoire peut être proposée dans des circonstances multiples. Même si la réadaptation à l'effort au domicile ou au cabinet du kinésithérapeute de ville doit être privilégiée, il existe des cas où le réentraînement à l'effort en centre dédié peut être proposé notamment, lorsque l'activité physique quotidienne du patient quel que soit sa fonction respiratoire est insuffisante après qu'un programme ambulatoire lui ait été proposé, s'il existe une dénutrition, au décours d'une exacerbation bronchique sévère, ou de complications si il peine à regagner son état antérieur, au décours d'une grossesse, en pré transplantation ou en post transplantation lorsque la fonte protéique est souvent majeure. Le patient devra être adressé à un centre de réhabilitation ayant une expertise dans la prise en charge de la mucoviscidose. La structure devra proposer au patient une prise en charge multidisciplinaire associant prise en charge nutritionnelle, psychologique, proposer un temps de kinésithérapie suffisant avec un programme individualisé, participer à l'aide au sevrage tabagique et être en mesure de prendre en charge d'éventuelles autres addictions, et être capable de prendre médicalement en charge les patients les plus sévères ainsi que les transplantés. Le séjour devra être un temps privilégié d'éducation thérapeutique (36).

-La transplantation pulmonaire doit être envisagée lorsque le VEMS devient inférieur à 30%, en cas de déclin rapide du VEMS, en cas d'antibio-dépendance importante avec perte d'efficacité de l'antibiothérapie, chez les patients sous VNI ou avec une oxygénothérapie de longue durée, après un séjour en unité de soins continus, lors de pneumothorax réfractaire ou d'hémoptysies récidivantes, en cas d'hypertension pulmonaire, ou si le périmètre de marche au test de marche de 6 minutes est inférieur à 400 mètres

2-1-8 Les nouvelles thérapeutiques dites protéiques

Ces dernières années de nouveaux traitements ont été développés dans la mucoviscidose pour une médecine personnalisée adaptée aux différentes mutations. L'objectif de ces traitements est d'augmenter la quantité et la fonctionnalité de la protéine CFTR à la membrane cellulaire.

Le VX-770 ou Ivacaftor (Kalydeco®) est un potentiateur du CFTR. Il se fixe à NBD1 et active l'ouverture du canal CFTR (37). Il a été testé chez les patients porteurs d'une mutation de classe 3, la mutation G551D. Deux essais cliniques ont été réalisés, l'un chez l'enfant de 6 à 11 ans (ENVISION) (38) et l'autre chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans (STRIVE) (39). Ils ont tous les deux montré une réduction significative du taux de chlorure de sodium dans le test de la sueur et ce jusqu'à 48 semaines, ainsi qu'une diminution du taux d'exacerbation et une amélioration du VEMS. De Boeck a par la suite testé dans l'essai KONNECTION l'efficacité et la tolérance de l'Ivacaftor chez les patients porteurs d'une mutation portant sur la régulation de l'ouverture du canal autre que G551D avec des résultats similaires (40). De ce fait, l'AMM a été étendue aux autres mutations de classe 3 et à la mutation R117H de classe 4.

Pour les patients porteurs d'une mutation F508del à l'état homozygote, le potentiateur Ivacaftor a été testé seul sans effet significatif sur le VEMS (41). Une autre étude portant sur 1108 patients âgés de plus de 12 ans et homozygotes pour F508del a testé l'effet de l'Ivacaftor associé à un correcteur de CFTR, le Lumacaftor (TRAFFIC et TRANSPORT). Cette étude a démontré des effets significatifs de l'association avec une augmentation du VEMS et une diminution de la survenue des exacerbations par rapport au placebo (42). La FDA a approuvé en juillet 2015 l'utilisation de Lumacaftor-Ivacaftor (Orkambi®) chez les enfants de plus de 12 ans atteints de mucoviscidose homozygotes pour la mutation F508del. En France l'Orkambi® a obtenu l'AMM en 2016.



Figure 7 : Orkambi® (Lumacaftor-Ivacaftor)

Une nouvelle molécule, le Symdeko®, associant un potentiateur l'Ivacaftor à un correcteur de CFTR le Tezacaftor a récemment vu le jour et a été récemment approuvée par la FDA aux Etats-Unis pour le traitement des enfants de plus de 12 ans atteints de la mucoviscidose homozygotes ou hétérozygote composites pour la mutation F508del. Deux études ont étudié son efficacité et sa sécurité : la première, menée par Taylor-Cousar, parue dans le New England Journal of Medicine en 2017, est une étude de phase 3, randomisée, multicentrique contre placebo, et a démontré

l'efficacité du Tezacaftor-Ivacaftor chez les enfants de plus de 12 ans homozygotes pour la mutation F508del, avec un gain de 4% du VEMS à 24 semaines et une réduction de 35% du taux d'exacerbations (43) ; la deuxième menée par Rowe parue a permis d'obtenir des résultats similaires chez les patients porteurs de la mutation F508del à l'état homozygote ou hétérozygote (44,45).

D'autres correcteurs et potentiateurs de CFTR sont en cours de développement avec l'espoir de pouvoir proposer à l'ensemble des patients ce type de traitement, en fonction de leurs mutations.

2-1-9 Prise en charge des autres atteintes de la mucoviscidose

-L'insuffisance pancréatique exocrine, diagnostiquée sur le dosage de l'élastase fécale, doit être substituée par des extraits pancréatiques qui améliorent l'absorption des graisses. La posologie est à adapter au poids, aux symptômes et aux apports alimentaires (46,47).

-L'insuffisance pancréatique endocrine, dont le diagnostic se fait sur l'hyperglycémie provoquée orale, est d'origine multifactorielle : destruction des îlots de Langerhans par la fibrose pancréatique, insulino-pénie et insulino-résistance (48). Elle doit être traitée par insuline avec un schéma basal-bolus. Le traitement du diabète permet de restaurer le statut nutritionnel, diminuer les exacerbations, améliorer la fonction respiratoire et améliorer le pronostic vital.

-La cirrhose biliaire en lien avec une obstruction des canaux biliaires peut être prévenue par l'administration d'acide urso-désoxycholique. La greffe hépatique est parfois nécessaire.

-Le syndrome d'obstruction intestinale distal se traite médicalement par des laxatifs et des lavements et une bonne hydratation. Le recours à la chirurgie n'est pas nécessaire dans la grande majorité des cas.

-La dénutrition est une complication fréquente de la maladie, multifactorielle. Un suivi par une diététicienne doit être initié rapidement dans la prise en charge, et des compléments alimentaires voire une nutrition entérale discutée au cas par cas après correction des facteurs favorisants.

-L'atteinte sinusienne avec des polypes naso-sinusiens et une sinusite chronique, foyers infectieux favorisant les exacerbations, doit être prise en charge par un traitement local (lavage de nez au sérum physiologique, aérosols de Colimycine). Une prise en charge chirurgicale par polypectomie, ethmoïdectomie ou méatotomie est parfois nécessaire.

-Les atteintes rénales possibles sont les lithiases rénales, la glomérulonéphrite par dépôts d'IgA, la néphropathie diabétique, les atteintes en lien avec la toxicité des aminosides et elles nécessitent une prise en charge spécialisée.

-Un syndrome dépressif et/ou des troubles anxieux peuvent survenir et doivent être dépistés afin de proposer une prise en charge adaptée.

2-2 La place de l'imagerie dans la mucoviscidose

2-2-1 Consensus

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour la Mucoviscidose élaboré par la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2017 (36) cible l'ensemble des prestations qui peuvent apparaître justifiées pour la prise en charge d'un malade, lors d'un suivi au centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) et en ambulatoire. EFR (épreuves fonctionnelles respiratoires), échographie abdominale et radiographie de thorax (face et profil) sont en 2008 les seuls actes techniques (en dehors de la biologie) recommandés à titre systématique. Le scanner thoracique est donc un acte considéré comme non systématique.

La radiographie de thorax de face et de profil doit être réalisée une fois par an et à chaque événement intercurrent.

Les indications de réalisation du scanner thoracique sont :

- Dès 6 ans, réalisation d'un scanner de référence,
- En cas d'exacerbation prolongée sous traitement adapté,
- En bilan pré-transplantation avec injection de produit de contraste,
- Lors d'hémoptysie avec injection de produit de contraste.

En 2014, des recommandations françaises pédiatriques pour les enfants de moins de 2 ans atteints de mucoviscidose ont été publiées et indiquent qu' « un scanner pulmonaire peut compléter le bilan lésionnel pendant la première année de vie » et sera réalisé « en fonction de l'expertise locale »(49).

L'ECFS (European Cystic Fibrosis Society) préconise la réalisation annuelle d'une radiographie de thorax et lors d'événements intercurrents. Il est également écrit que le scanner thoracique reste un examen plus sensible dans la détection des lésions précoces par rapport à la radiographie de thorax mais ne statue pas pour autant sur les modalités de réalisation (50,51).

Pour la Cystic Fibrosis Foundation aux Etats-Unis, les recommandations sont similaires en ce qui concerne la radiographie de thorax, et restent peu précises quant à la réalisation de la TDM (52).

La place du scanner thoracique dans la surveillance et l'évaluation pronostique de la maladie n'est pas clairement définie dans les recommandations nationales (53). Son implication dans les décisions thérapeutiques n'est pas non plus établie à l'heure actuelle (54).

En l'absence de recommandations claires sur l'âge de début de réalisation du premier scanner chez les patients atteints de mucoviscidose et le rythme du suivi, les modalités de réalisation sont dépendantes des différents centres, il existe des prises en charge hétérogènes au sein des CRCM en France et en Europe. Au CRCM de Bordeaux, le scanner thoracique est réalisé tous les 3 à 5 ans hors complications.

2-2-2 Sémiologie radiologique

La radiographie thoracique peut être utile pour faire un diagnostic de présomption devant des anomalies peu spécifiques telles qu'une distension thoracique, un syndrome bronchique, des opacités micro ou macro nodulaires, des condensations parenchymateuses, des atélectasies, de l'emphysème ou encore du trappage ; avec une atteinte préférentielle des lobes supérieurs (notamment droit) et postérieurs. Le plus souvent le diagnostic est déjà connu et la radiographie thoracique a alors sa place dans le suivi de l'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose.

De nombreux scores existent afin d'évaluer l'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose : le score de Brasfield, Crispin-Norman, Crispin-Norman modifié, Shwachman-Kulczycki, Wisconsin, Northern, etc...Selon une étude de 2003, tous ces scores avaient une faible variabilité inter-observateur, une bonne corrélation avec les EFR notamment avec le VEMS et avec le taux d'exacerbation annuelle (55).

Le score de Brasfield est utilisé en routine dans notre centre, au CHU de Bordeaux. Ce score existe et a été validé depuis les années 1980 grâce à une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle (56) dont les résultats ont confirmé une bonne reproductibilité inter-observateur. Ce score est composé de 5 items : piégeage de l'air, opacités linéaires, opacités nodulaires et kystiques, lésions étendues, gravité générale avec un total pouvant aller jusqu'à 25.

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

Figure 8 : score de Brasfield

Bien que facilement accessible, peu couteuse et faiblement irradiante, la radiographie de thorax reste tout de même un examen moins sensible que le scanner pour détecter les anomalies précoces notamment les bronchectasies, de qualité pouvant être variable et d'interprétation difficile (54). Malgré ces inconvénients et la preuve de la supériorité du scanner, la radiographie de thorax reste indiquée de façon annuelle dans les recommandations françaises (36). Elle est en pratique suppléée par le scanner thoracique dans de nombreux centres. Elle garde pour autant un intérêt pour le diagnostic de pneumothorax ou parfois d'exacerbation.

2-2-3 Technique scanographique

Le scanner thoracique est réalisé sans injection de produit de contraste, l'acquisition se fait en mode hélicoïdal, en coupes millimétriques tous les 10 millimètres, 100 kV maximum, avec utilisation d'un système de modulation de doses. La reconstruction se fait en utilisant un filtre parenchymateux (de - 450 à 1500 Unités Hounsfield). L'interprétation doit être faite dans tous les plans (axial, coronal et sagittal). A noter qu'avant 5-6 ans la réalisation est délicate et peut nécessiter une anesthésie générale afin d'obtenir des images de qualité.

2-2-4 Sémiologie scanographique

Le scanner permet d'observer (57) :

- des bronchectasies, définies par une bronche de calibre supérieur à celui de son artère jumelle. Elles peuvent être cylindriques, kystiques ou monoliformes.
- des impactions mucoïdes et bronchocèles qui correspondent à un comblement de la bronche par du mucus. On parle d'impaction mucoïde sur une bronche saine et de bronchocèle sur une bronche dilatée. On peut être amené à observer alors un aspect d'« arbre en bourgeon ».
- un épaissement des parois bronchiques du fait d'une infiltration inflammatoire du tissu de soutien péri-bronchovasculaire, conduisant à observer des images en « rail » ou en « canaux » dont la localisation la plus classique est au niveau du lobe supérieur droit.
- des condensations alvéolaires en cas de pneumopathie aigue.
- des atélectasies
- une distension thoracique avec un élargissement des espaces intercostaux, un aplatissement des arcs costaux et des coupes diaphragmatiques, une augmentation du diamètre thoracique antéro-postérieur (aspect de thorax « en tonneau »).
- de l'emphysème, avec une perte de densité du parenchyme pulmonaire. Le scanner est plus sensible que la radiographie thoracique pour détecter la baisse de densité du parenchyme pulmonaire.
- du trappage ; en effet le piégeage expiratoire est également un signe précoce mieux détecté au scanner et donnant lieu à des images en mosaïque.
- des adénopathies

L'atteinte préférentielle dans la mucoviscidose se situe au niveau des lobes supérieurs et des segments postérieurs.

Les lésions radiologiques traduisent l'évolution de l'obstruction bronchique ; elles sont spécifiques par leur diffusion, leur importance, et par leur précocité d'apparition, précédant la survenue de signes cliniques. L'épaississement des parois bronchiques, les bronchectasies et les impactions mucoïdes s'associent progressivement à une distension thoracique puis à des atélectasies lobaires ou segmentaires.

La tomodensitométrie précise le type et la distribution des différentes images bronchiques, bronchiolaires ou parenchymateuse (58).

La présence de bronchectasies est un facteur de risque d'exacerbations (59) et de réduction de la qualité de vie (60).

Les bronchectasies, l'épaississement bronchique, les impactions et les condensations sont des critères indépendants de mortalité (61) .

2-2-5 Apports par rapport aux autres techniques d'évaluation

Les données de la littérature suggèrent que la tomodensitométrie thoracique pourrait être plus performante que la simple radiographie pulmonaire pour juger de l'évolution de l'atteinte architecturale du poumon (54).

D'autres travaux semblent montrer que les remaniements structurels surviennent très tôt dans la vie de l'enfant et peuvent être visibles sur le scanner alors que les paramètres fonctionnels des EFR sont encore normaux (62-66). En effet le scanner permettrait de détecter plus précocement les bronchiectasies ainsi que les impactions mucoïdes chez des patients avec peu de manifestations pulmonaires cliniques (67,68).

2-3 Outils d'évaluation de l'imagerie : les différents scores utilisés et leur pertinence clinique

2-3-1 Intérêt d'un score radiologique

L'utilisation d'un score radiologique a pour but d'obtenir un indice objectif tenant compte de divers aspects de l'atteinte architecturale du poumon. Ce score peut avoir un intérêt dans le suivi de la maladie et de sa sévérité et pour l'adaptation thérapeutique.

Il permet une interprétation standardisée, utilisable en routine clinique, reproductible et sensible. L'intérêt de l'utilisation de ces scores en routine n'a pas encore été évalué, mais cette pratique doit être envisagée, notamment pour le suivi longitudinal des patients(69).

2-3-2 Score de Bhalla

Bhalla *et al.* ont publié le premier score scanographique haute résolution pour la mucoviscidose en 1991 (70).

Le score de Bhalla, est calculé en additionnant 5 items portant sur l'atteinte des voies aériennes :

- Présence et sévérité des bronchectasies
- Extension des bronchectasies
- Extension des impactions mucoïdes
- Générations de bronches atteintes par les impactions mucoïdes ou les bronchectasies
- Epaissement péri-bronchique

et 4 items portant sur l'atteinte parenchymateuse :

- Abscesses et/ou sacculations
- Emphysème
- Atélectasies et/ou foyers de condensation
- Bulles

Bhalla score				
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 blood 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 mucous 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	-

*The three parameters selected for the "simplified" Bhalla HRCT score are marked in bold

Figure 9 : Score de Bhalla

Helbich *et al.* (71) qui avaient mené une étude de plus grande ampleur, prospective multicentrique regroupant 117 patients âgés de 3 mois à 32 ans, ont retrouvé une corrélation significative entre le score de Bhalla et de nombreux paramètres fonctionnels respiratoires.

Le score de Bhalla semble bien corrélérer avec le degré d'obstruction bronchique notamment le VEMS.

2-3-3 Score de Brody II

Le score de Brody II, prend en compte les signes cardinaux de l'atteinte pulmonaire notamment le trappage. Il étudie 6 critères : Bronchectasies/ impactions mucoïdes, épaissement bronchique, bulles, atélectasie, trappage, verre dépoli avec étude de chaque lobe séparément. Les scores par lobes sont additionnés pour atteindre un score allant de 0 à 243 (66). Ce score permet une excellente reproductibilité inter et intra observateur (72).

En 2004, Brody *et al*, ont comparé leur score scanographique aux EFR chez 60 patients âgés de 6 à 10 ans atteints de mucoviscidose. Les résultats montraient une corrélation modérée avec le VEMS mais il pouvait exister une atteinte scanographique avec notamment des bronchectasies chez des patients indemnes d'atteinte fonctionnelle respiratoire (66)

2-3-4 Score de Helbich

Le score de Helbich est largement inspiré du score de Bhalla. Il porte sur 10 items, en ajoutant aux 9 items présents dans le score de Bhalla, la présence ou non d'une mosaïque de perfusion. Cette dernière étant définie par une ou plusieurs zones de diminution de l'atténuation avec une pauvreté relative en vaisseaux.

Des scores de 0 à 3 points sont alloués à sept de ces items, et de 0 à 2 points aux trois autres. Le score global est donc compris entre 0 et 27 et est corrélé de façon significative à la fonction respiratoire des patients et à leur état clinique (65).

Helbich score				
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 the vessel)	Severe (lumen >3 times diameter of the vessel)
Severity of peribronchial wall thickening*	Absent	Mild (wall thickness equal to diameter of adjacent blood 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 (no. of BP segments)	Absent	1–5	6–9	More than 9
Extent of mucous plugging (no. of BP segments)	Absent	1–5	6–9	More than 9
Sacculations or abscesses (no. of BP segments)	Absent	1–5	6–9	More than 9
Generations of bronchial divisions involved (bronchiectasis or plugging)	Absent	Up to the 4th generation	Up to the 5th generation	Up to the 6th generation and distal
Severity of bullae	Absent	Unilateral (not more than 4)	Bilateral (not more than 4)	More than 4
Severity of emphysema (no. of BP segments)	Absent	1–5	More than 5	–
Severity of mosaic perfusion (no. of BP segments)	Absent	1–5	More than 5	–
Severity of collapse or consolidation*	Absent	Subsegmental	Segmental or lobar	–

*The three parameters selected for the "simplified" Helbich HRCT score are marked in bold

Figure 10 : Score de Helbich

2-3-5 Autres scores

De nombreuses versions revisitées de ces scores ont été publiées.

En 1991 Nathanson *et al*, ont comparé scanner, radiographie thoracique et EFR, à l'aide d'un score scanographique chez 28 patients atteints de mucoviscidose et ils ont montré une bonne corrélation entre l'atteinte pulmonaire au scanner, à la radiographie de thorax et à la sévérité de l'atteinte fonctionnelle respiratoire (67).

En 1996, une étude réalisée sur 36 enfants (moyenne d'âge 13 ans) atteints de mucoviscidose a montré une corrélation entre les scores scanographiques et les scores radiologiques d'une part ainsi qu'avec les EFR, notamment avec le VEMS (volume maximal expiré en 1 minute)(73).

2-3-6 Limites de l'utilisation des scores scanographiques

L'utilisation des scores scanographiques en routine présente certaines limites voire inconvénients.

La nécessité de réaliser plusieurs scanners consécutifs sur plusieurs années afin de comparer l'évolution de ces scores, amène à une surexposition aux radiations ionisantes, ce qui peut entraîner un sur risque de cancers radio induits comme nous allons le voir par la suite.

Les critères étudiés pour chaque score ne sont pas exhaustifs. Par exemple, le score de Bhalla ne tient pas compte de la présence d'un syndrome interstitiel ou d'adénopathies, et n'évalue pas les troncs artériels pulmonaires.

L'appréciation de ces scores reste observateurs dépendants et peut mener à une sur ou sous-estimation de la maladie.

Le score de Bhalla permet une appréciation relativement complète et objective de l'atteinte morphologique pulmonaire, son utilisation pourrait alourdir l'interprétation d'images tomodensitométriques. La simplification de ce score pourrait alors représenter une alternative (74).

2-4 Impact des rayons X sur la santé

2-4-1 Dosimétrie en radiologie

La réalisation de scanner en routine chez les patients atteints de mucoviscidose pose le problème des radiations ionisantes répétées chez des patients jeunes et donc plus sensibles, et dans une population dont l'espérance de vie ne cesse de croître et donc plus à risque de développer des cancers.

Pour rappel le Sievert (Sv) est une unité dérivée du Système International utilisée pour évaluer quantitativement l'impact biologique des rayonnements ionisants sur l'homme. Le Sievert ne peut donc pas être utilisé pour quantifier l'exposition reçue par des animaux de laboratoire, et est remplacé par le gray. Le Sievert a la même définition physique que le gray, soit un joule par kilogramme.

L'irradiation naturelle en France est d'environ 2.4mSv, et varie en fonction de la nature des sols (jusqu'à 3.5mSv en Bretagne du fait des sols granitiques) et en fonction de l'altitude (3mSv à 1500 mètres contre 4 mSv à 3500 mètres).

En termes d'irradiation médicale :

- La radiographie de thorax correspond à environ 0.02 mSv
- Le scanner thoracique correspond lui à 4.5 à 11 mSv en fonction de la corpulence, et de 2 à 5 mSv s'il s'agit d'un scanner « low dose ». En effet à l'heure actuelle les protocoles d'acquisition ont pour but d'obtenir l'irradiation la plus faible possible tout en conservant une qualité d'image suffisante selon le principe ALARA (as low as reasonably achievable).

Les populations présentant le plus de risque d'effets secondaires liés aux irradiations sont les enfants, les jeunes adultes et les femmes.

Il existe une réelle controverse puisque la commission internationale de protection radiologique estime que 50 cancers mortels sont induits par million de personnes exposées à 1 mSv d'irradiation médicale alors que l'académie de médecine pense qu'il n'y a pas de sur risque avec une exposition inférieure à 200 mSv.

2-4-2 Apports des études sur les phénomènes historiques

L'estimation du risque de cancer induit s'appuie sur les données issues des bombardements de Hiroshima et Nagasaki au Japon en 1945. Plusieurs études menées par l'équipe de Preston ont analysé la survie et l'incidence des cancers solides chez les survivants des bombes atomiques d'Hiroshima et Nagasaki, la troisième et dernière étude parue en 2017 a étudié l'incidence des cancers solides entre 1958 et 2009, et a montré que le risque de survenue de cancer solide persiste même 60 ans après l'exposition et ce de façon indépendante avec la présence d'un tabagisme ou non (2). De même un risque accru de leucémie a été observé, plus particulièrement de leucémie aigüe myéloïde ; le risque de survenue d'un myélome multiple ou d'un lymphome de Hodgkin lui n'était pas augmenté (3).

Un autre événement historique marquant a permis de mettre en exergue les effets des radiations ionisantes sur la survenue de cancer. Il s'agit de la contamination de la rivière Tetcha, une rivière

russe à l'est des monts Oural qui a été contaminée depuis plusieurs décennies par les rejets radioactifs de l'industrie nucléaire en provenance du complexe militaro-industriel de Mayak, situé à proximité de la source de la rivière, comme l'uranium, le plutonium, le césium, ou le krypton. L'exposition interne et chronique à une faible irradiation (essentiellement interne via la nourriture ou l'eau) a été associée à une augmentation de cancer solide (76) et du taux de leucémies (pour tous les types de leucémies, sauf la leucémie lymphoïde chronique) (75) dans la population résidente des 41 villages les plus directement exposés à la rivière. Des effets similaires sur la survenue de cancer semblent donc exister lorsque l'on suit les populations exposées aux radiations ionisantes sur plusieurs décennies que ce soit les populations exposées aux déchets radioactifs proches de la rivière Tetcha ou les survivants des bombardements au Japon (77).

2-4-3 Apports des études sur les effets néfastes des rayons X dans le domaine médical

Dans le domaine des faibles doses, c'est-à-dire < 1 Gy, les effets sont stochastiques : ils apparaissent tardivement, de manière aléatoire et leur probabilité de survenue augmente avec la dose reçue. Le risque de cancer radio induit associé à une exposition médicale dans l'enfance pose un problème majeur de santé publique, notamment chez les patients atteints de mucoviscidose soumis à des scanners répétés. Le problème se pose chez cette population du fait de son jeune âge, avec une espérance de vie croissante compatible avec le développement de cancer radio induits (78), et en raison d'une augmentation du nombre d'imagerie par scanner ces 30 dernières années du fait à la fois d'une diminution du temps d'acquisition des images et de l'amélioration de la disponibilité des équipements, y compris en pédiatrie. Bien que les protocoles tendent à avoir la dose délivrée la plus faible possible, le scanner reste un examen plus irradiant que la radiographie conventionnelle. En effet la dose efficace moyenne d'une radiographie de thorax est de 0.05 mSv contre 2.1 mSv pour un scanner thoracique, et la dose moyenne délivrée aux poumons est de 0.07 mGy pour une radiographie de thorax contre 6 mGy pour un scanner thoracique chez un enfant de 5 ans (79). Le sur risque de cancer radio induit a été démontré pour les fortes doses, dans le cadre de radiothérapie par exemple mais reste controversé pour les doses plus faibles (80-82).

5 études épidémiologiques étudiant le risque de survenue de cancer chez les enfants exposés aux radiations médicales ont été publiées entre 2012 et 2015.

La première, parue en 2012 dans le Lancet, par l'équipe britannique de Pearce a suivi une cohorte de 180 000 enfants entre 1985 et 2002 ayant eu au moins un scanner à visée diagnostique avant 22 ans. Les résultats mettaient en évidence une association positive entre radiations en lien avec le scanner et tumeur cérébrale avec un risque multiplié par 3 pour une exposition cumulée au cerveau d'en moyenne de 60 mGy, et également avec les leucémies avec un risque multiplié par 3 pour une exposition cumulée à la moelle en moyenne de 50 mGy. Les résultats suggéraient une dose-réponse linéaire pour les deux sites (4).

La deuxième étude publiée en 2013 par une équipe australienne, arrivait à des conclusions similaires avec une augmentation significative du risque de cancer de 24% chez les patients ayant subi au moins un scanner avant l'âge de 20 ans, avec une relation dose-réponse (5).

La troisième étude menée à Taiwan, semblait moins concluante mais concernait une population plus faible. Elle ne mettait pas en évidence d'augmentation du risque de cancer mais en revanche le risque de tumeurs cérébrales bénignes était multiplié par 3 chez les individus ayant eu au moins un scanner cérébral avant 18 ans (6).

Une étude de cohorte française réalisée sur près de 70 000 enfants sur une période de 10 ans, ne retrouvait pas d'augmentation significative du risque de cancer du système nerveux central ou de tumeurs hématopoïétiques en fonction de la dose cumulée reçue notamment chez les enfants avec un facteur de prédisposition. Une tendance à l'augmentation du risque de cancer radio-induit existait chez les enfants sans facteur de prédisposition bien qu'elle ne soit pas significative (7).

Enfin la dernière étude menée en Allemagne sur 45 000 enfants de moins de 15 ans exposés au scanner entre 1980 et 2010 retrouvait une augmentation significative du nombre de cancers tous sites concernés, avec un risque multiplié par 2 par rapport à une population non exposée, principalement lié à l'augmentation du risque de lymphome, sans augmentation du risque de leucémies ou de tumeur du système nerveux central (8).

L'ensemble de ces études tend vers des résultats similaires, c'est-à-dire une augmentation du nombre de cancers radio-induits après examen scanographique dans l'enfance, notamment une augmentation du nombre de leucémies et de tumeur du système nerveux central. Le risque absolu reste tout de même relativement faible, de l'ordre de 1 cas de tumeur du système nerveux central et de 1 cas de leucémie pour 10 000 examens de la tête avant 10 ans dans les 10 ans suivant l'exposition (4). De plus ici les durées de suivi restent courtes, et des études sur de plus longues périodes de suivi semblent nécessaires puisque le risque de cancer radio-induit augmente avec l'âge. Par ailleurs il faut également se méfier de ce qu'on appelle le phénomène de causalité inverse pouvant être à l'origine de biais, notamment pour les tumeurs cérébrales où le scanner cérébral peut être réalisé à visée diagnostique, et la tumeur peut donc précéder l'exposition.

C'est donc pour ces raisons qu'a été lancé le projet EPI-CT (Epidemiological study to quantify risks for pediatric computerized tomography and to optimize dose) coordonné par le Centre International de la Recherche sur le Cancer, lancé en 2011, avec une analyse de 9 cohortes pédiatriques européennes sur plus de 10 ans rassemblant au total près de 1 million d'enfants (83). Un deuxième projet en cours, l'étude ELFE (étude longitudinale française depuis l'enfance) lancée

en 2011 par l'INSERM, va s'attacher à suivre 20 000 enfants de la naissance à l'âge adulte et collecter l'exposition médicale aux rayonnements (84).

Dans l'attente de la confirmation de ces résultats, le principe de précaution doit s'appliquer, avec des mesures de radioprotection simple comme la diminution du nombre d'examens radiologiques avec la justification des actes chez l'enfant, l'optimisation des doses et privilégier tant que possible l'échographie et l'IRM en accord avec les recommandations de la Société Française de Radiologie (SFR) et la Société Francophone d'Imagerie Pédiatrique et Périnatale (SFIPP) (85). Ceci justifie l'importance de développer une technique d'IRM pulmonaire performante permettant de limiter le nombre d'examens irradiant chez les individus atteints de mucoviscidose avec une espérance de vie qui tend à augmenter constamment ces dernières années.

2-5 L'IRM pulmonaire

2-5-1 Généralités

L'IRM pulmonaire pourrait être une alternative au scanner. Elle permet une étude morphologique et fonctionnelle du parenchyme pulmonaire. De plus, elle offre la possibilité d'étudier de façon couplée une potentielle atteinte cardiaque sans utiliser de rayonnements ionisants. Cette technique se développe et s'améliore depuis plus d'une dizaine d'années.

L'usage de l'IRM dans les pathologies pulmonaires a longtemps été limité du fait de la très faible densité du poumon en protons, d'un long temps d'acquisition, de la sensibilité aux mouvements cardiaques, respiratoires et vasculaires et de la présence de multiples artefacts rendant l'acquisition des images difficile.

2-5-2 Amélioration des techniques d'IRM pulmonaires

C'est pour cette raison que de nouvelles techniques ont dû être développées afin d'améliorer la faisabilité de la technique. Puderbach en 2007 proposa un nouveau protocole d'imagerie à 1.5 Tesla. Dans son étude, le scanner et l'IRM permettaient une étude comparable de l'épaississement bronchique, des bronchectasies, des impactions mucoïdes et des condensations alvéolaires mais l'IRM restait moins performante pour l'étude des petites voies aériennes (86).

Eichinger, en 2006, a étudié la perfusion pulmonaire à l'aide de l'IRM en 3D avec injection de produit de contraste chez 11 enfants atteints de mucoviscidose. Elle a montré une bonne corrélation entre la perfusion et l'atteinte morphologique dans les zones sévèrement atteintes ou, au contraire, dans les zones saines. Dans les zones modérément atteintes, la perfusion était altérée dans 47% des cas, et permettait donc de détecter des anomalies vasculaires précoces (87). Eichinger a d'ailleurs développé en 2012 un score radiologique allant de 0 à 72 permettant

d'évaluer de façon semi-quantitative l'atteinte pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose avec une bonne reproductibilité (88).

Ceci nous mène à l'étude de Sileo en 2013, justifiée par le faible nombre d'information sur l'intérêt de l'IRM pulmonaire chez les enfants atteints de mucoviscidose, comparant le scanner thoracique en haute résolution à l'IRM pulmonaire. Différents scores ont été étudiés, notamment le score d'Eichinger (88) et le score de Helbich (71). Il s'agit donc d'une étude prospective menée sur 17 patients avec un VEMS médian à 84%. Le scanner et l'IRM thoracique étaient réalisés le même jour, avec une double lecture, le score de Helbich était évalué sur le scanner et sur l'IRM et le score d'Eichinger sur l'IRM seule. La concordance inter observateur était excellente pour le scanner avec un score de corrélation intra classe (CCI) à 0.96 en étudiant le score de Helbich, et très bonne en IRM avec un CCI à 0.84 avec le score d'Eichinger et bonne avec un CCI à 0.68 avec le score de Helbich. La concordance entre le scanner et l'IRM était également très bonne ou bonne avec un indice de concordance intra classe à 0.86 et 0.78 respectivement pour le score d'Eichinger et d'Helbich (89).

2-5-3 IRM pulmonaire, nouvelle séquence PETRA

Le développement récent des séquences à temps d'écho ultra-court (UTE) dont la séquence PETRA permet d'échantillonner le signal très tôt avant sa décroissance, limitant ainsi les effets de susceptibilité magnétique. Des résultats prometteurs en IRM UTE ont déjà été publiés chez le petit animal. Dans un travail préliminaire effectué chez 12 volontaires sains, Dournes a montré que le signal pulmonaire était significativement plus élevé avec ces séquences UTE qu'avec les autres séquences classiquement utilisées en IRM pulmonaire, notamment la séquence VIBE. La qualité globale de l'image était bonne, avec peu d'artefact de mouvement, des rapports contraste sur bruit et signal sur bruit élevés et permettait d'observer les bronches jusqu'à la 6^{ème} génération (9). Cette technique d'imagerie semble être une bonne alternative au scanner puisqu'elle est silencieuse et permet d'obtenir des images en 3 dimensions, isotropiques avec une résolution spatiale submillimétrique.

Une deuxième étude menée par l'équipe de radiologie du CHU de Bordeaux sur 30 patients atteints de mucoviscidose a montré une meilleure corrélation entre l'IRM PETRA et le scanner qu'avec les séquences classiques d'IRM (T1 et T2) avec notamment une bonne détection des bronchectasies. La concordance pour le score d'Helbich-Bhalla entre la séquence PETRA et le scanner était excellente avec un indice de concordance intra classe à 0.97, la reproductibilité inter et intra observateur était également très bonne (indice de concordance intra classe respectivement de 0.86 et 0.98) (10).

Ce projet vise à tester une séquence UTE à 1.5T chez des patients atteints de mucoviscidose pour évaluer l'atteinte pulmonaire et notamment celle des petites voies aériennes sans avoir recours à l'injection de produit de contraste. Les données recueillies en IRM seront corrélées à celles obtenues en TDM, et aux données spirométriques, à la survenue d'exacerbations respiratoires.

3- Objectif

3-1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'étudier la concordance entre l'IRM séquence UTE et la TDM thoracique sans injection pour l'analyse semi-quantitative des lésions des voies aériennes proximales, distales et du parenchyme pulmonaire liées à la mucoviscidose à l'aide du score d'Helbich-Bhalla.

3-2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires consistent en :

- L'évaluation de la reproductibilité intra observateur du score d'Helbich-Bhalla en TDM et en IRM UTE à M0
- L'évaluation de la corrélation entre le score d'Helbich-Bhalla en IRM UTE et les données spirométriques à M0,
- L'évaluation de la corrélation entre le score d'Helbich-Bhalla en IRM UTE et le nombre d'exacerbations pendant l'année de l'étude,
- L'évaluation de l'évolution du VEMS à 1 an d'intervalle chez la population sous Orkambi® versus celle sans Orkambi®,
- L'évaluation de l'évolution des lésions pulmonaires (score d'Helbich-Bhalla et T2 score) visualisées sur l'IRM à 1 an d'intervalle chez la population sous Orkambi® versus celle sans Orkambi®,
- L'étude de la tolérance de l'IRM pulmonaire.

4- Matériel et méthodes

4-1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude pilote, d'imagerie diagnostique, exploratoire, prospective, monocentrique réalisée au CHU de Bordeaux à la suite d'un appel d'offre interne (étude MucoIRM). Cette étude est enregistrée sous le numéro NCT 02449785.

4-2 Population étudiée

Pour cette étude, 30 patients suivis au Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) adulte au sein du service des maladies respiratoires du CHU de Bordeaux ont été inclus entre mai 2015 et septembre 2016.

Les critères d'inclusion étaient :

- Homme ou femme âgé(e) d'au moins 18 ans
- Mucoviscidose confirmée par analyse génétique et test de la sueur
- Consentement éclairé par écrit

Les critères de non inclusion étaient :

- Sujet privé de liberté par décision judiciaire ou administrative
- Majeur protégé par la loi
- Sujet non affilié à un régime de sécurité sociale, ou non bénéficiaire d'un tel régime
- Sujet en période d'exclusion relative par rapport à un autre protocole
- Femme enceinte ou allaitante
- Patient greffé pulmonaire
- Critères de non-inclusion spécifiques à l'IRM :
 - Sujet porteur de pacemaker ou défibrillateur implantable, de corps étranger métallique (e.g. intra-oculaire, clip métallique intra-crânien, Implants cochléaires), valves de dérivation neurochirurgicales ventriculo-péritonéales, de prothèse valvulaire cardiaque type Starr-Edwards pré 6000, ou de dispositif biomédical type pompe à insuline ou neurostimulateur
 - Sujet claustrophobe ou dans l'impossibilité de rester en position allongée immobile pendant 20 minutes

4-3 Protocole d'étude

La procédure à l'étude est l'IRM pulmonaire, réalisée sur un aimant 1.5T (Avanto dot 1.5T, Siemens), sans injection ni inhalation d'agent de contraste, à l'aide de séquences 3D à temps d'écho ultra-court (UTE) en coupes axiales (90). Les paramètres de la séquence 3D-UTE étaient : TR/TE=4.1/0.07ms ; angle de bascule=6° ; nombre de tirs radiaux=80 000. La synchronisation respiratoire était obtenue à l'aide d'une ceinture respiratoire en fin d'expiration normale. Le temps d'acquisition variait entre 10 et 15 minutes en fonction de la fréquence respiratoire des patients. En objectif secondaire le protocole d'imagerie comprenait également une séquence pondérée en T2. Il s'agissait d'une séquence utilisant des lames d'acquisition cartésiennes avec rotation de ces lames afin de couvrir l'espace k de façon rotatoire. Les paramètres étaient les suivants : TR/TE=9000/140ms, annulation du signal de la graisse. La synchronisation respiratoire était obtenue avec un navigateur positionné sur le diaphragme, pour un temps d'acquisition compris entre 4 et 6 minutes.

La procédure de comparaison est la tomодensitométrie (TDM), méthode de référence pour étudier l'atteinte morphologique pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose. Cet examen est réalisé à ultra-basse dose, sur un appareil 64 canaux (définition 64, Siemens), sans injection de produit de contraste, en fin d'expiration normale, avec des constantes adaptées au poids et à la taille des patients (140 kV, 5 mAs). Les images sont reconstruites en coupes jointives de 1 mm, avec filtres passe-haut et passe-bas, puis anonymisées.

4-4 Schéma d'étude

Le déroulement de l'étude est le suivant :

- Visite de pré-inclusion (entre M-3 et J-1) : Identification des sujets mucoviscidosiques. Ces patients sont sélectionnés lors d'une consultation de routine au Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose pour adulte. Après information sur l'étude, un exemplaire du consentement est remis au patient.
- Visite d'inclusion (J0) : Signature du consentement éclairé ; interrogatoire et examen clinique ; test urinaire de grossesse chez les femmes en âge de procréer ; EFR ; IRM pulmonaire d'une durée totale de 20 minutes, sans injection d'agent de contraste, sur un aimant 1.5T (Avanto dot 1.5T, Siemens), avec réalisation de séquences d'écho de gradient rapide 3D avec temps d'écho ultra-court (UTE), en respiration libre avec synchronisation sur la fin d'expiration normale ; TDM thoracique sans injection de produit de contraste. Chaque TDM et IRM est

identifiée par la cellule recherche-imagerie du CHU de Bordeaux avec un numéro unique ne permettant d'établir de lien entre les examens d'un même patient.

Analyse des images de chaque examen en insu du numéro de patient et du résultat de l'autre examen par deux radiologues spécialistes en imagerie thoracique en aveugle des résultats l'un de l'autre :

- TDM : score semi-quantitatif d'Helbich-Bhalla.

Pour chacun des 18 segments pulmonaires (10 à droite, 8 à gauche) sont analysés les 10 items du score d'Helbich-Bhalla dont 5 items portent sur l'atteinte des voies aériennes et les 5 autres portent sur l'atteinte du parenchyme pulmonaire (items détaillés en 2-3-2), amenant à un score global correspondant au score d'Helbich-Bhalla.

- IRM : Analyse selon les mêmes modalités que pour la TDM et analyse du T2 score

Le T2 score permet de visualiser les hypersignaux et donc la présence d'eau pouvant être le témoin d'une inflammation au sein du parenchyme pulmonaire.

Pour chaque lobe (lobe supérieur droit, lobe moyen, lobe inférieur droit, lingula, culmen et lobe inférieur gauche) sont cotés un score d'extension (0= 0 segment, 1= 1 segment, 2= 2 segments et plus), un score d'intensité (0= aucun hypersignal, 1= intensité comparable à celle du muscle, 2 = intensité comparable à celle de l'eau) dont le cumul donne lieu à un score d'intensité globale.

- Visites à 3 mois (M3), 6 mois (M6) et 9 mois (M9) : interrogatoire, examen clinique et EFR.
- Visite à 1 an (M12) : interrogatoire, examen clinique et EFR, contrôle de l'IRM UTE, questionnaire de tolérance de l'IRM.

4-5 Critères de jugement

4-5-1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le score semi-quantitatif d'Helbich-Bhalla mesuré en IRM UTE et en TDM à M0.

Ce score permet d'apprécier la sévérité de l'atteinte pulmonaire liée à la mucoviscidose.

4-5-2 Critères de jugement secondaires :

Les critères de jugement secondaires étaient :

- le score d'Helbich-Bhalla en IRM UTE à M0 et à M12
- le score d'Helbich-Bhalla en TDM à M0 et à M12
- les données spirométriques
- le nombre d'exacerbations dans les 12 mois suivant M0
- l'évaluation des hypersignaux T2 en IRM à M0 et M12

- l'évaluation de l'effet de l'Orkambi® chez les patients traités sur la fonction respiratoire et l'IRM pulmonaire, notamment les hypersignaux T2
- la tolérance de l'IRM pulmonaire

4-6 Analyses statistiques

Le logiciel utilisé pour les caractéristiques initiales des patients ainsi que pour la comparaison des patients sous Orkambi® et sans Orkambi® est graph pad prims V5.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm déviation standard.

Pour les valeurs quantitatives, le test non paramétrique de Mann Whitney est utilisé.

Pour les valeurs qualitatives, le test exact de Fisher est choisi plutôt que le test du Chi 2 devant de petits effectifs.

Pour les tests suivants, le logiciel MedCalc est utilisé :

- Reproductibilité entre score d'Helbich-Bhalla en IRM et en TDM à M0 évalué par le coefficient de corrélation intra classe.
- Reproductibilité intra observateur pour du score d'Helbich-Bhalla en IRM et en TDM à M0 évalué par le coefficient de corrélation intra classe.
- Corrélation entre le score d'Helbich-Bhalla en IRM UTE et les données spirométriques par coefficient de Pearson.
- Corrélation entre le score d'Helbich-Bhalla en IRM UTE et le nombre d'exacerbations respiratoires par coefficient de Pearson.
- Evolution du score de Helbich-Bhalla en IRM entre M0 et M12 chez la population sous Orkambi® versus celle sans Orkambi® grâce au test de Wilcoxon.
- Evolution du score du VEMS en IRM entre M0 et M12 chez la population sous Orkambi® versus celle sans Orkambi® grâce au test de Wilcoxon.
- Evolution du T2 score en IRM entre M0 et M12 chez la population sous Orkambi® versus celle sans Orkambi® grâce au test de Wilcoxon.

L'analyse des résultats est faite en intention de traiter.

La significativité des résultats est obtenue pour un $p < 0.05$.

5- Résultats

5-1 Diagramme des flux

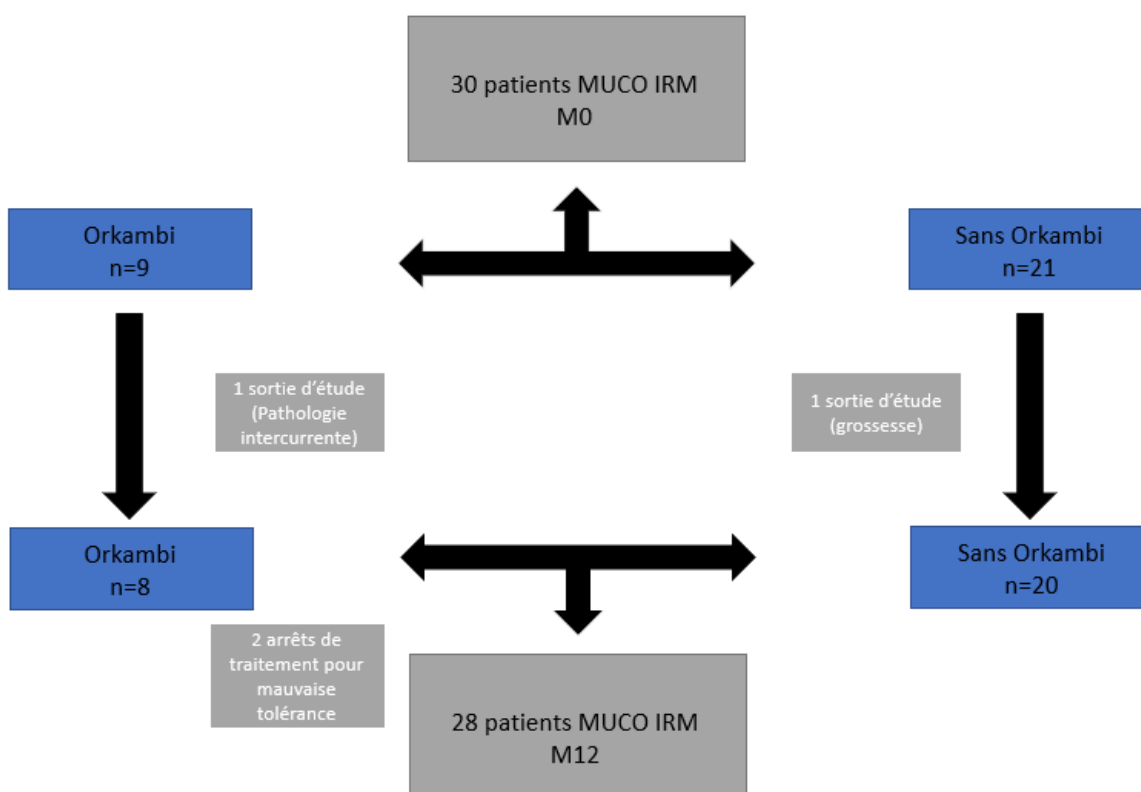


Figure 11 : Diagramme des flux

30 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi ces 30 patients 9 ont reçu de l'Orkambi® pendant l'année d'étude. Sur 9 patients, 1 est sorti de l'étude pour une pathologie articulaire intercurrente. Sur les 21 patients sans Orkambi®, 1 est sorti d'étude pour grossesse.

Deux patients ont interrompu le traitement par Orkambi® pour mauvaise tolérance digestive.

5-2 Caractéristiques socio démographiques de la population initiale et données cliniques

Caractéristiques initiales des patients

		Moyenne±DS
Age (années)		27.2±7.1
	H/F	Sexe ratio
Sexe	18/12	1/0.7
		Moyenne±DS
Poids (Kg)		60.7±10.8
IMC (Kg/m²)		21.6±3.0
	n/M	Pourcentage (%)
Mutation DF508 (homozygote ou hétérozygote)	23/30	76.7
		Moyenne±DS
VEMS (Litres)		2.3±0.9
VEMS (% de la théorique)		63.6±20.0
CVF (Litres)		3.5±1.0
CVF (% de la théorique)		80.5±16.3
VEMS/CVF		66.6±11.5
DEM (Litres)		1.7±1.1
DEM (% de la théorique)		36.3±21.1
CPT (Litres) données manquantes = 5		6.1±1.1
CPT (% de la théorique) données manquantes = 5		103.5±13.5
PaO2 (mmHg) données manquantes = 8		82.3±14.1
PaCO2 données manquantes = 8		38.0±4.0
	n/M	Pourcentage (%)
Colonisation à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24/30	80.0
Colonisation à <i>Staphylocoque aureus</i> méticillino-sensible	17/30	56.7
Colonisation à <i>Staphylocoque aureus</i> méticillino-résistant	4/30	13.3
Colonisation à Mycobactéries atypiques	2/30	6.7
Colonisation à <i>Aspergillus</i>	24/30	80.0
ABPA	2/30	6.7
		n
Exacerbations par patient pendant l'année précédente		
0		11
1		9
≥2		8
Antibiothérapie par patient pendant l'année précédente		
0		11
1		8
≥2		11
Exacerbations par patient pendant l'année d'étude		
0		5
1		5
≥2		19
Antibiothérapie par patient pendant l'année d'étude		
0		7
1		7
≥2		14

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± DS (déviation standard), n : population atteinte, M : population entière, NS non significatif

L'âge moyen des patients inclus était de 27.2 ± 7.1 ans. Il y avait 18 hommes pour 12 femmes soit un sexe ratio de 1/0.7 et seulement 4 sur 30 soit 13.3% étaient fumeurs. Leur IMC moyen était de 21.6 ± 3.0 kg/m².

23 patients sur 30 soit 76.7% étaient porteurs de la mutation DF508, 13 sur 30 (43.3%) étaient homozygotes pour la mutation et 10 sur 30 (33.3%) hétérozygotes composites.

Les patients ont présenté en moyenne 1.9 ± 1.3 exacerbations par personne l'année d'étude contre 1.2 ± 1.2 exacerbations par personne l'année précédente, la très grande majorité avait été traitée par antibiothérapie.

Il est important de noter que 24 patients soit 80.0% étaient colonisés à *Pseudomonas aeruginosa*, 17 à *Staphylocoque aureus* méticillino-sensible soit 56.7%, et seulement 4 à *Staphylocoque aureus* méticillino-résistant soit 13.3%. Pour ce qui est des colonisations fongiques, 24 patients (80.0%) étaient colonisés à *Aspergillus* mais seulement 2 avaient une ABPA (6.7%). La colonisation à mycobactérie atypique concernait 2 patients sur 30 (6.7%).

22 patients sur 30 soit 73.3% avaient une insuffisance pancréatique exocrine et 5 patients sur 30 soit 16.7% un diabète.

L'analyse des données spirométriques à l'inclusion montrait que le VEMS moyen était de $63.6 \pm 20.0\%$, la CVF de $80.5 \pm 16.3\%$ et le Tiffeneau de 66.6 ± 11.5 . La CPT était en moyenne de $103.5 \pm 13.5\%$. Ces chiffres sont proches de ceux du registre français de la mucoviscidose bien qu'un peu inférieur. En effet, en France, en 2016, le VEMS moyen tout patient et tout âge confondu était de 78.9% et la CVF de 90.3% (1).

L'analyse des données gazométriques montrait une PaO₂ moyenne à 82.3 ± 14.1 mmHg et une PaCO₂ moyenne à 38.0 ± 4.0 mmHg, avec une SpO₂ à 95.7 ± 2.2 % en air ambiant.

9 patients sur 30 ont été mis sous Orkambi® pendant l'année d'étude. Nous allons étudier leurs caractéristiques cliniques plus précisément dans le paragraphe suivant.

5-3 Comparaison de la population sous Orkambi® et sans Orkambi®

Caractéristiques initiales des patients sous Orkambi® (Orkambi®+) et sans Orkambi® (Orkambi®-)

	Orkambi® +		Orkambi® -		
	Moyenne±DS		Moyenne±DS		p
Age (années)	25.1±4.5		28.1±7.9		NS
	H/F Sexe Ratio		H/F Sexe Ratio		
Sexe	4/5	1/1.3	14/7	1/0.5	NS
	Moyenne±DS		Moyenne±DS		
Poids (Kg)	57.9±8.7		61.8±11.6		NS
IMC (Kg/m²)	21.8±2.2		21.6±3.3		NS
	n/M Pourcentage (%)		n/M Pourcentage (%)		
Mutation DF508/DF508	9/9	100.0	4/21	19.0	0.07
	Moyenne±DS		Moyenne±DS		
VEMS (Litres)	2.5±1.0		2.3±0.9		NS
VEMS (% de la théorique)	71.8±19.3		60.0±19.6		NS
CVF (Litres)	3.7±1.1		3.4±0.9		NS
CVF (% de la théorique)	91.2±15.1		76.0±14.8		*0.02
VEMS/ CVF	66.5±8.7		66.6±12.7		NS
DEM (Litres)	1.8±0.8		1.7±1.2		NS
DEM (% de la théorique)	38.3±18.6		35.4±22.5		NS
CPT (Litres) données manquantes =5	6.2±0.9		6.0±1.1		NS
CPT (% de la théorique) données manquantes = 5	111.8±10.8		100.8±13.4		*0.04
PaO2 (mmHg) données manquantes = 8	80.9±12.3		82.7±15.0		NS
PaCO2 (mmHg) données manquantes = 8	36.3±2.5		38.5±4.3		NS
	n/M Pourcentage (%)		n/M Pourcentage (%)		
Colonisation à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6/9	66.7	18/21	85.7	NS
Colonisation à <i>Staphylocoque aureus</i> méticillino-sensible	5/9	55.6	12/21	57.1	NS
Colonisation à <i>Staphylocoque aureus</i> méticillino-résistant	1/9	11.1	3/21	14.3	NS
Colonisation à mycobactéries atypiques	0/9	0.0	2/21	9.5	NS
Colonisation à <i>Aspergillus</i>	6/9	66.7	18/21	85.7	NS
Colonisation à ABPA	0/9	0.0	2/21	9.5	NS
	Moyenne±DS		Moyenne±DS		
Exacerbations par patient pendant l'année précédente	1.7±1.4		1.0±1.0		NS
Antibiothérapie par patient pendant l'année précédente	1.6±1.4		1.3±1.4		NS
Exacerbations par patient pendant l'année d'étude	1.6±1.1		2.1±1.1		NS
Antibiothérapie par patient pendant l'année d'étude	1.3±1.2		2.2±1.5		NS

Tableau 2 : Comparaison des patients avec et sans Orkambi®

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± DS (déviati on standard), n : population atteinte, M : population entière, NS : non significatif

Tests utilisés : Mann Whitney pour les variables quantitatives et test exact de Fisher pour les variables qualitatives

Au total, 9 patients sur 30 soit 30% ont été mis sous Orkambi® pendant l'année d'étude. Sur ces 9 patients il y avait 4 hommes et 5 femmes soit un sexe ratio à 1.3. La proportion d'homme et de femme n'était pas différente entre le groupe avec et le groupe sans Orkambi®. L'indice de masse corporelle moyen était de 21.8 ± 2.2 pour le groupe avec Orkambi® et de 21.6 ± 3.3 pour le groupe sans Orkambi®, soit pas de différence. Peu de patients étaient fumeur, 0 dans le groupe avec Orkambi® et 4 dans le groupe sans Orkambi®. Tous les patients sous Orkambi® conformément à l'AMM du médicament étaient homozygotes pour la mutation DF508. On retrouvait dans le groupe non traité par Orkambi 4 patients homozygotes pour DF508 soit 19.0%.

Concernant les exacerbations, on notait une tendance pour le groupe Orkambi® à présenter plus d'exacerbations l'année précédant l'étude (1.7 ± 1.4 VS 1.0 ± 1.0 , p 0.21), et moins d'exacerbations pendant l'année d'étude (1.6 ± 1.1 VS 2.1 ± 1.1 , p 0.26) comparativement au groupe sans Orkambi®.

Il n'y avait pas de différence notable entre les deux groupes pour ce qui est de l'infection bronchique chronique à *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylocoque aureus* méticillino-sensible, *Staphylocoque aureus* méticillino-résistant, la colonisation à mycobactérie atypique, ou à *Aspergillus* ainsi que la présence ou non d'une ABPA.

Dans les deux populations, on retrouvait une forte proportion d'insuffisants pancréatiques exocrines (9/9 soit 100% pour le groupe avec Orkambi® et 13/21 soit 61.2% pour le groupe sans Orkambi®) et une faible proportion de diabétiques (2/9 soit 22.2% pour le groupe avec Orkambi® et 3/21 soit 14.3% pour le groupe sans Orkambi®).

Pour ce qui est des données concernant la fonction respiratoire (VEMS en litres, VEMS en pourcentage de la théorique, Tiffeneau, DEM en litres, DEM en pourcentage de la théorique), il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sauf pour la CPT en pourcentage de la théorique qui est plus élevée dans le groupe avec Orkambi® ($111.8 \pm 10.8\%$ pour le groupe avec Orkambi® VS $100.8 \pm 13.36\%$ pour le groupe sans Orkambi®) et ce avec un p d'une valeur de 0.04 ; bien qu'il faille souligner qu'il existait 5 données manquantes pour cette donnée (3 dans le groupe Orkambi® et 2 dans le groupe sans). Concernant la saturation au doigt en air ambiant et la gazométrie en air ambiant (PaO2 en mmHg et PaCO2 en mmHg), on n'observait pas de différence significative entre les deux groupes.

5-4 Reproductibilité du score d'Helbich-Bhalla en IRM et en TDM à M0

		CCI	IC 95%
Épaississement de paroi	Sévérité	0.85	[0.80-0.89]
Bronchectasie	Sévérité	0.70	[0.68-0.74]
	Extension	0.74	[0.60-0.82]
Impaction mucoïdes	Extension	0.72	[0.67-0.76]
Génération bronchique	Sévérité	0.94	[0.89-0.96]
Atélectasie/Condensation	Extension	0.40	[0.29-0.50]
Emphysème	Extension	0.56	[0.48-0.63]
Sacculatation/Abcés	Extension	0.00	[-0.08-0.09]
Bulle	Extension	NA	NA
Mosaïque	Extension	0.80	[0.77-0.83]
Helbich-Bhalla		0.98	[0.95-0.99]

Tableau 3 : Reproductibilité du score d'Helbich-Bhalla en IRM et en TDM à M0

NA : non applicable, CCI : coefficient de corrélation intra classe, IC 95% : intervalle de confiance à 95%.

Quand on s'intéresse au score d'Helbich-Bhalla item par item en TDM et en IRM, à M0, on avait une corrélation modérée avec un coefficient de corrélation intra classe compris entre 0.4 et 0.6 pour l'extension de l'emphysème, et des atélectasie/condensation ; une bonne corrélation soit un indice de corrélation intra classe compris entre 0.6 et 0.8 pour la sévérité et l'extension des bronchectasies (CCI à 0.70 et 0.74 respectivement) et pour l'extension des impactions mucoïdes (CCI à 0.72). On observe une très bonne corrélation >0.8 entre IRM et TDM à M0 pour ce qui est de la sévérité de l'épaississement de paroi, de la génération bronchique atteinte et de l'extension de la mosaïque.

Concernant le score d'Helbich-Bhalla total, l'indice de corrélation intra classe est à 0.98 soit une reproductibilité quasiment parfaite entre l'IRM et le TDM à M0.

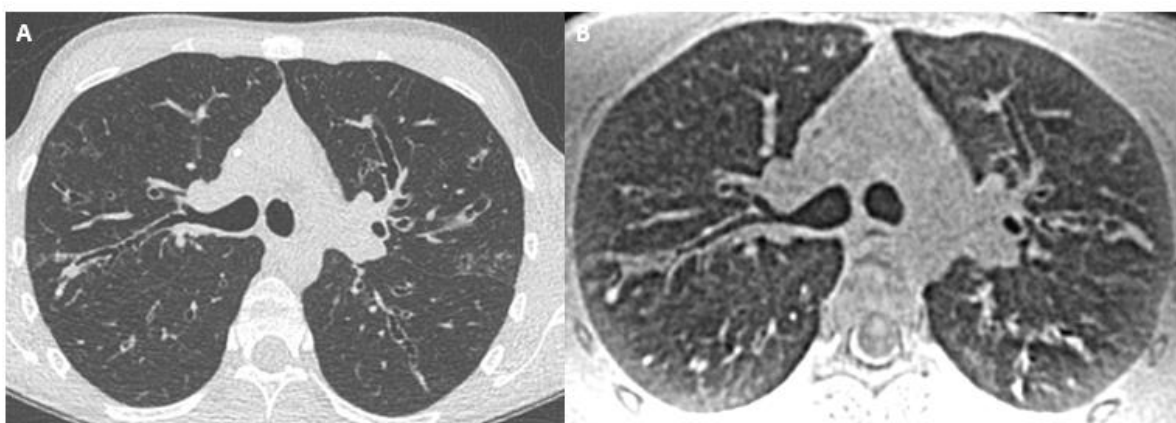


Figure 12 : Comparaison d'images en TDM et en IRM à M0 d'un patient de 27 ans atteint de mucoviscidose

A- Coupe axiale en TDM à M0

B- Coupe axiale en IRM séquence UTE pondérée en T1 à M0

5-5 Reproductibilité intra observateur du score d'Helbich-Bhalla en IRM et en TDM à M0

A- Reproductibilité intra observateur du score d'Helbich-Bhalla en TDM à M0

		CCI	IC 95%
Epaissement de paroi	Sévérité	1	[1-1]
Bronchectasie	Sévérité	1	[1 -1]
	Extension	0.99	[0.98-0.99]
Impaction mucoïdes	Extension	0.99	[0.98-0.99]
Génération bronchique	Sévérité	0.96	[0.96-0.99]
Atélectasie/Condensation	Extension	0.75	[0.70-0.79]
Emphysème	Extension	0.49	[0.41-0.56]
Sacculation/Abcés	Extension	0.18	[0.08-0.27]
Bulle	Extension	NA	NA
Mosaïque	Extension	0.93	[0.91-0.94]

B- Reproductibilité intra observateur du score d'Helbich-Bhalla en IRM à M0

		CCI	IC 95%
Epaissement de paroi	Sévérité	1	[1-1]
Bronchectasie	Sévérité	1	[1-1]
	Extension	0.98	[0.98-0.98]
Impaction mucoïdes	Extension	0.93	[0.92-0.94]
Génération bronchique	Sévérité	1	[1-1]
Atélectasie/Condensation	Extension	0.91	[0.89-0.93]
Emphysème	Extension	1	[1-1]
Sacculation/Abcés	Extension	1	[1-1]
Bulle	Extension	NA	NA
Mosaïque	Extension	0.97	[0.96-0.98]

Tableau 4 : Reproductibilité intra observateur entre le score d'Helbich-Bhalla en TDM (A) et en IRM (B) à M0

NA : non applicable, CCI : coefficient de corrélation intra classe, IC 95% : intervalle de confiance à 95%.

Pour ce qui est de la reproductibilité intra observateur du score d'Helbich-Bhalla en TDM à M0 (figure 4A), on observe une excellente concordance pour la plupart des items du score d'Helbich-Bhalla, sauf pour les atélectasies condensations où la corrélation est bonne (CCI à 0.75), pour l'emphysème où la corrélation est modérée (CCI à 0.49) et pour les sacculations et les abcès où elle est médiocre (CCI à 0.18).

Pour ce qui est de la reproductibilité intra observateur du score d'Helbich-Bhalla en IRM à M0 (figure 4B), on peut dire qu'elle est quasiment parfaite pour tous les items du score d'Helbich-Bhalla, on peut simplement nuancer pour l'extension des impactions mucoïdes et l'extension des atélectasies/condensations où elle est très bonne (CCI respectivement à 0.93 et 0.91)

5-6 Corrélation entre le score d'Helbich-Bhalla en IRM et en TDM avec les données spirométriques à M0

	TDM			IRM		
	n	r	p	n	r	p
VEMS (% de la théorique)	30	-0.54	*0.002	30	-0.51	*0.003
DEM (% de la théorique)	30	-0.65	**<0.001	30	-0.62	**<0.001
CPT (% de la théorique)	25	0.33	NS	25	0.29	NS

Tableau 5 : Corrélation entre le score d'Helbich-Bhalla en IRM et en TDM avec les données spirométriques à M0

NS : non significatif

Le test statistique utilisé était le coefficient de corrélation de Pearson * $p < 0.05$ ** $p < 0.001$

En TDM, il existe une corrélation inverse entre le VEMS et le DEM en pourcentage de la théorique, et le score de Helbich-Bhalla, et ce de façon statistiquement significative. En d'autres termes plus le VEMS ou les débits distaux sont bas, plus le score d'Helbich-Bhalla est élevé.

En IRM, on retrouve les mêmes résultats avec une significativité obtenue pour ces 2 paramètres. Les débits distaux corrélaient inversement et de façon très significative, ($p < 0.001$) avec le score d'Helbich-Bhalla.

En revanche, on ne retrouve pas de corrélation entre la CPT et le score d'Helbich-Bhalla que ce soit en IRM ou en TDM.

5-7 Corrélation entre le score d'Helbich-Bhalla en IRM et en TDM avec le nombre d'exacerbations respiratoires pendant l'année d'étude

Quand on regarde le nombre d'exacerbations, on observait que plus le nombre d'exacerbations était élevé plus le score d'Helbich-Bhalla était élevé et ce en TDM comme en IRM. En revanche les résultats n'atteignaient pas la significativité pour ce critère (en TDM $r = 0.30$, $p = 0.09$; en IRM $r = 0.28$, $p = 0.13$).

5-8 Evolution du score de Helbich-Bhalla en IRM entre M0 et M12 chez la population sous Orkambi® versus celle sans Orkambi®

Chez les patients sous Orkambi® (n=8), le score d'Helbich-Bhalla reste en moyenne à 14 tout au long de l'étude (p 0.55) et à 13 chez les patients sans Orkambi® (n=20) (p 0.60).

Quand on regarde plus précisément la variation du score d'Helbich-Bhalla entre M0 et M12 chez les patients avec et sans Orkambi® entre M0 et 12 elle est nulle (p 0.57).

5-9 Evolution du VEMS entre M0 et M12 chez la population sous Orkambi® versus celle sans Orkambi®

Chez les patients sous Orkambi® (n=8), le VEMS passe de 76% de la théorique en moyenne à M0 à 84% en moyenne à M12. On observe donc une tendance à l'amélioration, qui n'est pas significative.

Chez les patients sans Orkambi® (n=20), on observe une globale stabilité du VEMS qui est en moyenne à 55% à M0 et à 54% à M12 (p 0.10).

Quand on s'intéresse à la variation du VEMS en pourcentage de la théorique entre M0 et M12 chez les patients avec et sans Orkambi®, on note respectivement une variation de 3.5% et de -2.5% et ce, de façon significative avec un p à 0.03.

5-10 Evolution du T2 score en IRM entre M0 et M12 chez la population sous Orkambi® versus celle sans Orkambi®

Chez les patients sous Orkambi® (n=8), le T2 score baisse de façon significative entre M0 et M12. La moyenne du T2 score passe de 18 à 10, et ce, de façon significative avec un p<0.001.

Chez les patients sans Orkambi® (n=20), le T2 score augmente de façon significative entre M0 et M12. La moyenne du T2 score passe de 17 à 19 avec un p à 0.02.

Quand on s'intéresse à la variation du T2 score entre M0 et M12 chez les patients avec et sans Orkambi®, on note respectivement une variation de -5 et +3 points et cette variation est statistiquement significative avec un p<0.001.

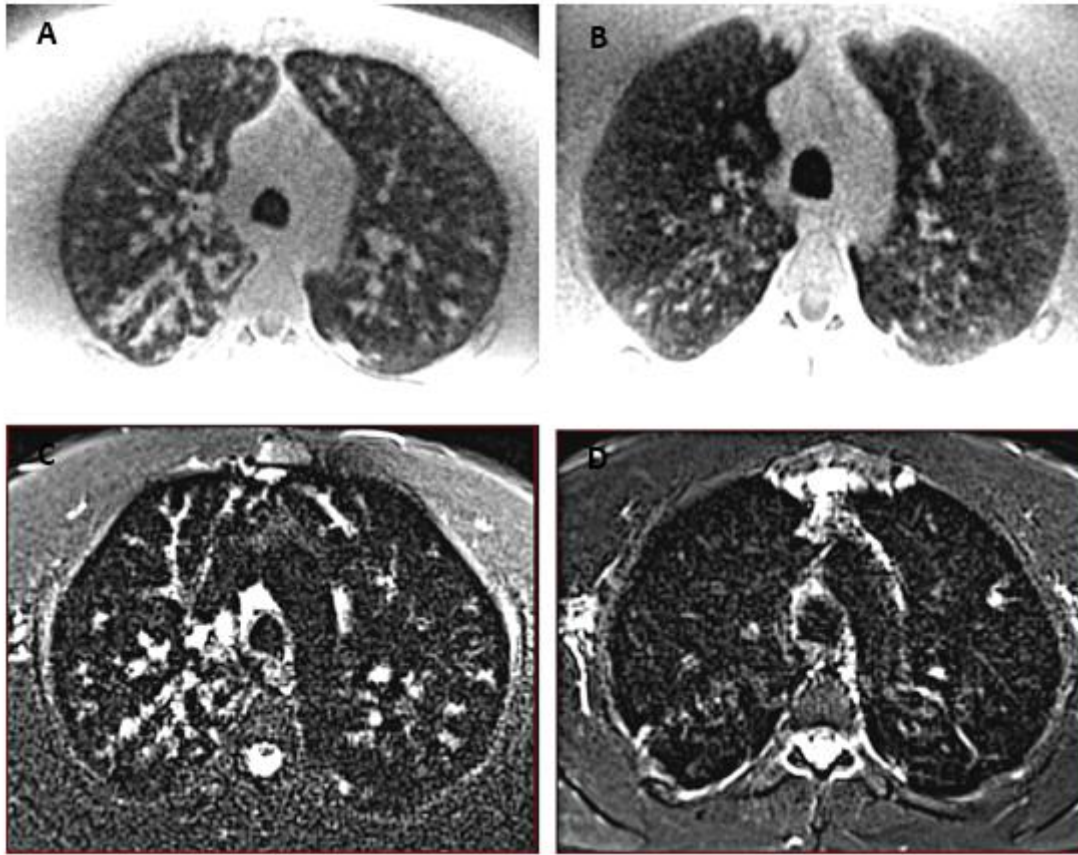


Figure 13 : Comparaison d'images IRM entre M0 et M12 d'un patient de 23 ans atteint de mucoviscidose sous Orkambi®

- A- Coupe axiale en IRM séquence UTE pondérée en T1 à M0
- B- Coupe axiale en IRM séquence UTE pondérée en T1 à M12
- C- Coupe axiale en IRM séquence UTE pondérée en T2 à M0
- D- Coupe axiale en IRM séquence UTE pondérée en T2 à M12

Sur la figure 13, on peut voir sur les coupes d'IRM en séquence UTE pondérée en T1 chez un patient sous Orkambi (figures 13A et 13B) une nette diminution des impactions mucoïdes/bonchocèles entre M0 et M12. Parallèlement, on observe une nette diminution des hypersignaux T2 entre M0 et M12 (figures 13C et 13D). Ceci vient illustrer les résultats décrits dans le paragraphe 5-9 et 5-11.

5-11 Tolérance de l'IRM pulmonaire

83.3% des patients (25 patients sur 30) ont répondu au questionnaire de tolérance de l'IRM (cf annexe 1).

Le questionnaire a été conçu par nos soins ; en effet aucun questionnaire de ce type n'a été retrouvé dans la littérature.

24 patients sur 25 soit 96% ont trouvé que l'examen s'était bien déroulé dans son ensemble.

12 patients sur 25 soit 48% ont trouvé que l'examen était long. Mais, en les interrogeant plus précisément, c'était surtout le temps d'attente en radiologie avant de passer l'IRM plutôt que l'examen en soit qu'ils ont trouvé trop long.

4 patients sur 25 soit 16% ont eu des difficultés à rester immobile pendant l'examen, soit du fait de sa durée, soit à cause d'une toux difficile à contrôler en position allongée notamment pour les patients qui étaient en exacerbation au moment de l'examen.

En effet 7 patients sur 25 soit 28% ont rapporté avoir toussé pendant l'examen, ce qui a rendu le maintien de la position allongée difficile.

7 patients sur 25 soit 28% ont ressenti une impression de claustrophobie pendant l'IRM sans que cela ne les empêche de terminer l'examen.

4 patients sur 25 soit 16% ont trouvé le bruit dérangeant pendant l'IRM. Il faut savoir que des casques leur étaient distribués avec possibilité de choisir le canal radio pendant l'examen.

Pour finir, la quasi-totalité des patients (24 patients sur 25 soit 96%) serait prête à repasser une IRM pulmonaire plutôt qu'un scanner thoracique en cas de nécessité d'une nouvelle imagerie.

6- Discussion

Dans cette étude, 30 patients atteints de la mucoviscidose ont été inclus dans le service des maladies respiratoires au sein du CHU de Bordeaux. L'analyse des données à M0 montre qu'il existe une excellente comparabilité (CCI à 0.98) entre le TDM thoracique et l'IRM pulmonaire pour l'évaluation du parenchyme pulmonaire à l'aide du score semi-quantitatif d'Helbich-Bhalla.

De plus, que ce soit en TDM ou en IRM, on notait une très bonne reproductibilité intra observateur.

La reproductibilité inter observateur n'a pas été faite ici, mais elle avait été évaluée dans une précédente étude conduite par Dournes et Menut en 2016 avec de très bons résultats quelle que soit la technique d'imagerie utilisée (10).

Par ailleurs, on peut voir ici qu'il existe une corrélation très significative entre la fonction respiratoire et le score d'Helbich-Bhalla que ce soit en TDM ou en IRM, notamment pour le VEMS, et les débits distaux.

Ceci montre bien que l'évaluation de la mucoviscidose passe par des modalités multiples à savoir l'évaluation clinique, l'évaluation fonctionnelle, ainsi que l'imagerie. Ces résultats rejoignent ceux de Brody qui, déjà en 2004, avait retrouvé cette même corrélation entre les données spirométriques et celles de l'imagerie sur une cohorte pédiatrique (66).

Dans cette étude ont été comparées deux populations : celle traitée par Orkambi® et celle non traitée par Orkambi®. Les deux populations étaient comparables au départ, avec simplement une différence significative pour la CPT qui était plus élevée chez les patients sous Orkambi®.

Il faut noter qu'il y a eu deux arrêts d'Orkambi® pour mauvaise tolérance. Une patiente a arrêté le traitement devant une majoration de la dyspnée, avec baisse objectivée du VEMS et présence de diarrhée. Le deuxième patient a interrompu le traitement pour mauvaise tolérance digestive. Dans les études étaient rapportés principalement des effets secondaires respiratoires (dyspnée, douleurs thoraciques, toux) survenant dans les premières semaines de traitement, parfois imposant l'arrêt, avec une régression des symptômes à l'arrêt du traitement (42,91-93). On observait des effets secondaires digestifs, notamment hépatiques avec une élévation des transaminases ou un iléus, pouvant imposer un arrêt de traitement plutôt sur la population pédiatrique (91).

Concernant ces deux arrêts de traitement dans notre étude, il faut souligner que les résultats énoncés par la suite ont été analysés en intention de traiter.

Lorsque l'on compare la population non traitée avec la population traitée, on ne retrouvait pas de différence significative entre le score de Helbich-Bhalla entre M0 et M12 en IRM. La variation du score était nulle. Le score d'Helbich-Bhalla est un score morphologique qui n'est peut-être pas assez sensible pour détecter de petites variations de l'imagerie. En effet certains items peuvent s'améliorer pendant que d'autres se dégradent au cours du suivi, pour finalement obtenir un score plus global. Quand on s'intéresse par exemple aux exacerbations, il y avait 3 patients en exacerbation à M0 pour la population sous Orkambi® et aucun à M12, 7 patients en exacerbation à M0 pour ceux sans Orkambi® et 8 à M12. Les patients en exacerbation à M0 n'étaient pas forcément les mêmes que ceux à M12. D'autre part le score d'Helbich-Bhalla évalue 10 items, 5 portants sur l'atteinte bronchique et 5 portants sur l'atteinte parenchymateuse, pour chacun des 18 segments pulmonaires. Pour tous les items évaluant l'extension des lésions : entre 1 et 5 segments atteints le score est de 1, entre 6 et 9 segments atteints le score est de 2, et lorsque plus de 9 segments sont atteints le score est de 3. Ce score ne permet donc pas de détecter de faible variation, puisque par exemple pour l'item impaction mucoïde ou sacculon/abcès au-delà de 9 segments atteints sur 18 le score restera à 3. Il est donc difficile de mettre en évidence une aggravation de l'atteinte parenchymateuse pour les patients les plus sévères. Le score d'Helbich-Bhalla prend également en compte les atteintes fixées telles que l'emphysème, les bronchectasies, les bulles, qui ne sont donc pas modifiables par la mise en place d'un traitement. Ce sont des pistes permettant d'expliquer l'absence de variation du score d'Helbich-Bhalla chez les patients traités par Orkambi® qui par ailleurs s'améliorent fonctionnellement.

En effet, lorsque l'on s'intéresse à la variation du VEMS entre M0 et M12 chez les patients sous Orkambi®, on observe un gain de 3.5% du VEMS en 1 an. Ce résultat est comparable à celui de l'étude princeps dans laquelle on pouvait voir un gain de 4% du VEMS chez les patients sous Lumacaftor-Ivacaftor à J15 et qui se maintenait à 24 semaines (42).

Le dernier point auquel nous nous sommes intéressés est la variation des hypersignaux T2 que nous avons appelé le T2 score chez les patients sous Orkambi® en IRM entre M0 et M12. Ce score baisse de façon significative entre M0 et M12, et la variation globale du score entre les patients traités et les patients non traités est également significative. Ce résultat est novateur puisque jamais étudié dans la littérature jusqu'alors et pourrait être une piste de suivi de la réponse au traitement chez ces patients. Il semble plus sensible que le score d'Helbich-Bhalla pour détecter des variations fines au niveau de l'atteinte parenchymateuse, avec une évaluation segment par segment. Ces résultats sont bien sûr des résultats préliminaires. L'étude n'a pas été conçue pour répondre à cette question et ne nous permet donc pas de conclure, mais c'est une piste intéressante pour des études futures sur un plus grand échantillon de patients. Le second intérêt de l'analyse de ces hypersignaux T2 est qu'ils permettent de différencier le mucus « classique » de

celui lié à une ABPA. Dans l'ABPA, les impactions mucoïdes peuvent apparaître en hypersignal T1 et hyposignal T2 (94). Cette pathologie étant plus fréquente chez les patients atteints de mucoviscidose que dans la population générale, mais de diagnostic parfois difficile, l'analyse de la séquence T2 en IRM y trouve tout son intérêt.



Figure 14 : Comparaison des images en TDM et en IRM d'une ABPA

Dournes and al, Radiology 2017

Coupes axiales thoraciques en scanner et en IRM d'une ABPA chez un enfant de 9 ans

- A- Les flèches montrent une impaction mucoïde avec atténuation centrale en TDM
- B- Les flèches montrent les mêmes images en IRM séquence T1 en hypersignal
- C- Les flèches montrent une impaction mucoïde en IRM séquence T2 en hyposignal

L'IRM pulmonaire a été très bien tolérée par les patients. 48% des patients ayant répondu au questionnaire de tolérance ont dit trouver le temps d'attente en radiologie plus que l'examen en lui-même long, 16% ont eu des difficultés à rester immobile, 28% ont rapporté une toux pendant l'examen et 28% ont ressenti une impression de claustrophobie. Seulement 16% ont été gênés par le bruit grâce au casque audio proposé en radiologie avec possibilité d'écouter de la musique. Malgré tout, la très grande majorité (96%) serait d'accord pour repasser une IRM pulmonaire à la place d'une TDM thoracique en cas de besoin d'une nouvelle imagerie. Si l'on tient compte de la difficulté rencontrée par les patients à rester immobile durant l'examen le plus souvent à cause d'une toux, il faudrait éviter lorsque cela est possible de faire passer l'examen en période d'exacerbation respiratoire.

Il existe tout de même certaines limites à l'utilisation de l'IRM pulmonaire en routine. Dans beaucoup de centres en France se pose le problème de l'accessibilité à l'IRM qui est plutôt réservée aux pathologies neurologiques et rachidiennes, avec parfois des délais de rendez-vous pouvant atteindre 30 jours. Par ailleurs cette nouvelle séquence UTE permet une évaluation comparable du parenchyme pulmonaire et de l'atteinte bronchique que le scanner mais nécessite un traitement de l'image et donc un temps d'analyse plus long pour le radiologue. Cette séquence nécessite d'être apprivoisée. D'autre part, le clinicien n'en a encore que peu l'habitude, et n'est pas toujours en mesure, comme très souvent pour le scanner, de lire les images et d'en faire sa propre interprétation. Cette technique ainsi que son accessibilité méritent d'être développées.

Il est important également de souligner que le coût de l'examen est plus élevé que celui du scanner

Les temps d'acquisition peuvent être longs et la tolérance de l'examen peut être difficile, notamment chez les sujets jeunes ou claustrophobes. Chez le jeune enfant, tout comme le scanner, la réalisation de l'IRM peut nécessiter une sédation avec les risques et effets secondaires qu'elle comporte notamment chez des patients avec une atteinte respiratoire sous-jacente sévère et parfois d'autres comorbidités.

L'IRM pulmonaire UTE trouve sa place de par son caractère non irradiant, et le fait qu'elle apporte des informations similaires voir plus précises que le TDM sans nécessité d'injection de produit de contraste, chez des patients soumis à des examens d'imagerie répétés. L'intérêt de la communauté médicale face aux effets des radiations ionisantes répétées est grandissant mais nous ne connaissons encore que peu les effets secondaires potentiels et notamment le risque de cancers radio induits. Les patients atteints de mucoviscidose ont une espérance de vie croissante, d'autant plus à l'heure actuelle, avec de nouveaux traitements potentiateurs et correcteurs de CFTR, il est impératif de privilégier un outil de suivi non irradiant, avec le moins d'effet secondaire possible d'autant plus qu'il est bien toléré. Les nouveaux traitements tels que l'Orkambi® en France et maintenant le Symdeko® aux Etats-Unis sont accessibles dès l'âge de 12 ans. Le suivi de l'efficacité et de la réponse à ces traitements va conduire à la réalisation d'examens d'imagerie répétés, et ce dès leur plus jeune âge. En effet l'imagerie thoracique serait plus sensible que les EFR dans l'évaluation de l'atteinte respiratoire, notamment pour ce qui est de la détection des bronchiectasies et des impactions mucoïdes (67,68). L'IRM pulmonaire, en détectant précocement une atteinte respiratoire infra clinique avec une efficacité comparable au scanner, et ce, sans caractère irradiant, pourra donc, à l'avenir, avoir une place privilégiée dans le suivi du patient et de la réponse aux traitements.

Les patients atteints de mucoviscidoses, grâce à des traitements spécifiques précoces et à un suivi rapproché, vont probablement à l'avenir avoir une atteinte pulmonaire plus tardive. L'IRM pulmonaire serait également un outil permettant de déceler des atteintes pulmonaires notamment des bronchiectasies qui, on le sait, sont un facteur prédictif de mortalité avant que des altérations fonctionnelles soient décelables aux EFR (61,66).

Les résultats principaux de cette étude devront être confirmés dans une étude multicentrique, avec un plus grand échantillon de patients. Elle offre également des pistes de recherche intéressante concernant l'étude des hypersignaux T2 chez les patients atteints de mucoviscidose. Cette séquence pourrait, par la suite, aider dans le suivi de la réponse au traitement par Orkambi® si ces résultats venaient à se confirmer. L'analyse de cette séquence viendrait en complément du score d'Helbich-Bhalla et pourrait peut-être améliorer sa sensibilité pour détecter de petites variations de l'atteinte du parenchyme pulmonaire, notamment chez les patients les plus sévères.

Il reste à déterminer quelle place aura l'imagerie dans le suivi des patients et dans quelle mesure et à quelle fréquence elle viendra compléter l'évaluation clinique et fonctionnelle respiratoire.

Le suivi des patients atteints de la mucoviscidose continue à s'intégrer dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire avec un suivi par le pneumologue clinicien au CRCM, le gastroentérologue, le radiologue et d'autres intervenants tels que infirmières, kinésithérapeutes, diététiciens, psychologues.

7- Conclusion

En conclusion, cette étude a permis de montrer que l'IRM pulmonaire en séquence UTE est comparable au scanner thoracique pour évaluer le parenchyme pulmonaire des patients atteints de mucoviscidose à l'aide du score semi-quantitatif d'Helbich-Bhalla. La comparabilité intra observateur était également excellente.

Par ailleurs, il y a une bonne corrélation entre les données spirométriques notamment le VEMS avec le score d'Helbich-Bhalla.

Pour finir, on a pu mettre en exergue de nouvelles données intéressantes concernant l'analyse du T2 score, avec une diminution de ce score chez les patients sous Orkambi®. Ce résultat secondaire pourrait être une piste intéressante pour de futures études, avec un plus grand nombre de sujets et de centres participants afin de suivre la réponse à cette nouvelle thérapeutique qu'est l'Orkambi® dans la mucoviscidose.

8- Annexes

8-1 Questionnaire de tolérance de l'IRM pulmonaire

QUESTIONNAIRE DE TOLERANCE DE L'IRM PULMONAIRE

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Entourez la réponse adéquate :

1/ L'examen s'est-il bien déroulé dans l'ensemble ?

OUI NON

2/ L'examen vous a-t-il semblé long ?

OUI NON

3/ Avez-vous toussé pendant l'IRM ?

OUI NON

4/ Avez-vous eu du mal à rester immobile pendant l'examen ?

OUI NON

5/ Avez-vous ressenti une impression de claustrophobie durant l'IRM ?

OUI NON

6/ Le bruit vous a-t-il dérangé pendant l'IRM ?

OUI NON

7/ Seriez-vous prêt à repasser une IRM plutôt qu'un scanner si vous aviez besoin d'un examen d'imagerie ?

OUI NON

9- Références

1. Gil Bellis, Clémence Dehillotte, Lydie Lemonnier. Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2016. 2016;
2. Grant EJ, Brenner A, Sugiyama H, Sakata R, Sadakane A, Utada M, et al. Solid Cancer Incidence among the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors: 1958-2009. *Radiat Res.* 2017 Mar 20;
3. Hsu W-L, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, et al. The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950-2001. *Radiat Res.* 2013 Mar;179(3):361-82.
4. 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 Lond Engl.* 2012 Aug 4;380(9840):499-505.
5. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ.* 2013 May 21;346:f2360.
6. Huang W-Y, Muo C-H, Lin C-Y, Jen Y-M, Yang M-H, Lin J-C, et al. Paediatric head CT scan and subsequent risk of malignancy and benign brain tumour: a nation-wide population-based cohort study. *Br J Cancer.* 2014 Apr 29;110(9):2354-60.
7. Journy N, Laurier D, Bernier M-O. Comment on: Are the studies on cancer risk from CT scans biased by indication? Elements of answer from a large-scale cohort study in France. *Br J Cancer.* 2015 May 26;112(11):1843-4.
8. Krille L, Dreger S, Schindel R, Albrecht T, Asmussen M, Barkhausen J, et al. Risk of cancer incidence before the age of 15 years after exposure to ionising radiation from computed tomography: results from a German cohort study. *Radiat Environ Biophys.* 2015 Mar;54(1):1-12.
9. 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.* 2015 Jul;276(1):258-65.
10. Dournes G, Menut F, Macey J, Fayon M, Chateil J-F, Salel M, et al. Lung morphology assessment of cystic fibrosis using MRI with ultra-short echo time at submillimeter spatial resolution. *Eur Radiol.* 2016 Nov;26(11):3811-20.
11. Welsh MJ, Smith AE. Cystic fibrosis. *Sci Am.* 1995 Dec;273(6):52-9.
12. Busch R. On the history of cystic fibrosis. *Acta Univ Carol [Med] (Praha).* 1990;36(1-4):13-5.
13. Farber S. Pancreatic Insufficiency and the Celiac Syndrome. *N Engl J Med.* 1943 Oct 28;229(18):682-7.
14. Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome; genetics of cystic fibrosis of the pancreas, with a consideration of etiology. *Am J Dis Child* 1911. 1946 Jul;72:62-80.

15. Di Sant'agnese P, Darling RC, Perara GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *AMA Am J Dis Child*. 1953 Nov;86(5):618-9; discussion, 619.
16. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959 Mar;23(3):545-9.
17. Knowles M, Gatzky J, Boucher R. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1981 Dec 17;305(25):1489-95.
18. Quinton PM. Suggestion of an abnormal anion exchange mechanism in sweat glands of cystic fibrosis patients. *Pediatr Res*. 1982 Jul;16(7):533-7.
19. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature*. 1983 Feb 3;301(5899):421-2.
20. Welsh MJ. Single apical membrane anion channels in primary cultures of canine tracheal epithelium. *Pflugers Arch*. 1986;407 Suppl 2:S116-122.
21. Gray MA, Greenwell JR, Argent BE. Secretin-regulated chloride channel on the apical plasma membrane of pancreatic duct cells. *J Membr Biol*. 1988 Oct;105(2):131-42.
22. Tsui LC, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Schumm JW, et al. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science*. 1985 Nov 29;230(4729):1054-7.
23. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989 Sep 8;245(4922):1073-80.
24. 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*. 1989 Sep 8;245(4922):1066-73.
25. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989 Sep 8;245(4922):1059-65.
26. Anderson MP, Gregory RJ, Thompson S, Souza DW, Paul S, Mulligan RC, et al. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity. *Science*. 1991 Jul 12;253(5016):202-5.
27. Bellon G. Mucoviscidose [Internet]. Orphanet; 2006. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=586
28. Inserm. Mucoviscidose.
29. Serohijos AWR, Hegedűs T, Aleksandrov AA, He L, Cui L, Dokholyan NV, et al. Phenylalanine-508 mediates a cytoplasmic-membrane domain contact in the CFTR 3D structure crucial to assembly and channel function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Mar 4;105(9):3256-61.
30. Sheppard DN, Welsh MJ. Structure and function of the CFTR chloride channel. *Physiol Rev*. 1999 Jan;79(1 Suppl):S23-45.

31. Desmond KJ, Schwenk WF, Thomas E, Beaudry PH, Coates AL. Immediate and long-term effects of chest physiotherapy in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1983 Oct;103(4):538-42.
32. Conrad C, Lymp J, Thompson V, Dunn C, Davies Z, Chatfield B, et al. Long-term treatment with oral N-acetylcysteine: affects lung function but not sputum inflammation in cystic fibrosis subjects. A phase II randomized placebo-controlled trial. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2015 Mar;14(2):219-27.
33. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet Lond Engl.* 2002 Sep 28;360(9338):978-84.
34. Abely M, Jubin V, Bessaci-Kabouya K, Chiron R, Bui S, Fayon M. [National consensus regarding azithromycin use in cystic fibrosis]. *Rev Mal Respir.* 2015 Jun;32(6):557-65.
35. Bilton D, Canny G, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Proesmans M, et al. Pulmonary exacerbation: towards a definition for use in clinical trials. Report from the EuroCareCF Working Group on outcome parameters in clinical trials. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2011 Jun;10 Suppl 2:S79-81.
36. Christophe Marguet, Isabelle Durieu. HAS mucoviscidose - Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. 2017; Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf
37. Z. Van Lier, V. Godding, P. Lebecque. Ivacaftor : le tournant ? *Louvain Médical.* 2012;
38. 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.* 2013 Jun 1;187(11):1219-25.
39. 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.* 2011 Nov 3;365(18):1663-72.
40. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2014 Dec;13(6):674-80.
41. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, Li H, Yen K, Ordoñez CL, et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest.* 2012 Sep;142(3):718-24.
42. 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.* 2015 16;373(3):220-31.
43. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med.* 2017 23;377(21):2013-23.
44. Kirby T. Tezacaftor-ivacaftor is safe and efficacious in patients with cystic fibrosis with Phe508del mutations. *Lancet Respir Med.* 2018;6(1):13-4.

45. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2017 23;377(21):2024–35.
46. Colombo C, Fredella C, Russo MC, Faelli N, Motta V, Valmarana L, et al. Efficacy and tolerability of Creon for Children in infants and toddlers with pancreatic exocrine insufficiency caused by cystic fibrosis: an open-label, single-arm, multicenter study. *Pancreas*. 2009 Aug;38(6):693–9.
47. Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR, Boyd D, Beckmann K, Caras S. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2009 Dec;8(6):370–7.
48. Ode KL, Moran A. New insights into cystic fibrosis-related diabetes in children. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Sep;1(1):52–8.
49. 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 Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2014 Jun;21(6):654–62.
50. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*. 2005 Mar;4(1):7–26.
51. 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*. 2014 May;13:S23–42.
52. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. *J Pediatr*. 2009 Dec;155(6):S73–93.
53. HAS. Mucoviscidose-Protocole national de diagnostiv et de soins pour une maladie rare [Internet]. 2006. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-025-mucovisidose-guide_sans_lap.pdf
54. Tiddens HAWM. Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2006 Sep;7(3):202–8.
55. 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*. 2003 Jun;35(6):441–5.
56. 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*. 1980 Jun;134(6):1195–8.
57. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology*. 2008 Mar;246(3):697–722.
58. Long FR, Williams RS, Castile RG. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2004 Feb;144(2):154–61.
59. 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*. 2005 Nov 1;172(9):1128–32.

60. Tepper LA, Utens EMWJ, Caudri D, Bos AC, Gonzalez-Graniel K, Duivenvoorden HJ, et al. Impact of bronchiectasis and trapped air on quality of life and exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2013 Aug 1;42(2):371–9.
61. Loeve M, Hop WCJ, de Bruijne M, van Hal PTW, Robinson P, Aitken ML, et al. Chest Computed Tomography Scores Are Predictive of Survival in Patients with Cystic Fibrosis Awaiting Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 May 15;185(10):1096–103.
62. Martínez TM, Llapur CJ, Williams TH, Coates C, Gunderman R, Cohen MD, et al. High-Resolution Computed Tomography Imaging of Airway Disease in Infants with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Nov;172(9):1133–8.
63. Rawlings D, Tennant D, Furness J. Progressive damage on high-resolution computed tomography. *Eur Respir J*. 2004 Dec;24(6):1071; author reply 1071-1072.
64. Tiddens HAWM. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002 Sep;34(3):228–31.
65. Helbich TH, Heinz-Peer G, Fleischmann D, Wojnarowski C, Wunderbaldinger P, Huber S, et al. Evolution of CT findings in patients with cystic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Jul;173(1):81–8.
66. 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*. 2004 Jul;145(1):32–8.
67. Nathanson I, Conboy K, Murphy S, Afshani E, Kuhn JP. Ultrafast computerized tomography of the chest in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatr Pulmonol*. 1991;11(1):81–6.
68. Brody AS. Cystic Fibrosis: When Should High-resolution Computed Tomography of the Chest Be Obtained? *PEDIATRICS*. 1998 Jun 1;101(6):1071–1071.
69. Cademartiri F, Luccichenti G, Palumbo AA, Maffei E, Pisi G, Zompatori M, et al. Predictive Value of Chest CT in Patients with Cystic Fibrosis: A Single-Center 10-Year Experience. *Am J Roentgenol*. 2008 Jun;190(6):1475–80.
70. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1991 Jun;179(3):783–8.
71. 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*. 1999 Nov;213(2):537–44.
72. 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*. 2006 Mar;21(1):14–21.
73. Maffessanti M, Candusso M, Brizzi F, Piovesana F. Cystic fibrosis in children: HRCT findings and distribution of disease. *J Thorac Imaging*. 1996;11(1):27–38.
74. Oikonomou A, Tsanakas J, Hatziagorou E, Kirvassilis F, Efremidis S, Prassopoulos P. High resolution computed tomography of the chest in cystic fibrosis (CF): is simplification of scoring systems feasible? *Eur Radiol*. 2008 Mar;18(3):538–47.

75. Krestinina L, Preston DL, Davis FG, Epifanova S, Ostroumova E, Ron E, et al. Leukemia incidence among people exposed to chronic radiation from the contaminated Techa River, 1953-2005. *Radiat Environ Biophys.* 2010 May;49(2):195-201.
76. Krestinina LY, Davis F, Ostroumova E, Epifanova S, Degteva M, Preston D, et al. Solid cancer incidence and low-dose-rate radiation exposures in the Techa River cohort: 1956-2002. *Int J Epidemiol.* 2007 Oct;36(5):1038-46.
77. Kossenko MM, Degteva MO, Vyushkova OV, Preston DL, Mabuchi K, Kozheurov VP. Issues in the comparison of risk estimates for the population in the Techa River region and atomic bomb survivors. *Radiat Res.* 1997 Jul;148(1):54-63.
78. O'Connell OJ, McWilliams S, McGarrigle A, O'Connor OJ, Shanahan F, Mullane D, et al. Radiologic Imaging in Cystic Fibrosis. *Chest.* 2012 Jun;141(6):1575-83.
79. Baysson H, Journy N, Roué T, Ducou-Lepointe H, Etard C, Bernier M-O. Exposition à la scanographie dans l'enfance et risque de cancer à long terme. Une synthèse des études épidémiologiques récentes. *Bull Cancer (Paris).* 2016 Feb;103(2):190-8.
80. de Gonzalez AB, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg CD, et al. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2011 Apr;12(4):353-60.
81. Linet MS, Kim K pyo, Rajaraman P. Children's exposure to diagnostic medical radiation and cancer risk: epidemiologic and dosimetric considerations. *Pediatr Radiol.* 2009 Feb;39(S1):4-26.
82. Baysson H, Etard C, Brisse HJ, Bernier M-O. Expositions radiologiques à visée diagnostique pendant l'enfance et risque de cancer : bilan des connaissances et perspectives. *Arch Pédiatrie.* 2012 Jan;19(1):64-73.
83. Bosch de Basea M, Pearce MS, Kesminiene A, Bernier M-O, Dabin J, Engels H, et al. EPI-CT: design, challenges and epidemiological methods of an international study on cancer risk after paediatric and young adult CT. *J Radiol Prot Off J Soc Radiol Prot.* 2015 Sep;35(3):611-28.
84. Oleko A, Betsou F, Sarter H, Gerdil C, Desbois I, Charles MA, et al. A Pilot Study of the ELFE Longitudinal Cohort: Feasibility and Preliminary Evaluation of Biological Collection. *Biopreservation Biobanking.* 2011 Sep;9(3):223-7.
85. Le Dosseur P, Sannier N, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé (Anaes), Collège national des enseignants de biophysique et médecine nucléaire (CNEBMN), Conseil des enseignants de radiologie de France (CERF), Direction générale de la sûreté nucléaire et de la radioprotection (DGSNR), et al. [Guidelines for diagnostic imaging in children and responsibility of the referring physician]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* 2006 Jun;13(6):795-7.
86. Puderbach M, Hintze C, Ley S, Eichinger M, Kauczor H-U, Biederer J. MR imaging of the chest: A practical approach at 1.5T. *Eur J Radiol.* 2007 Dec;64(3):345-55.
87. 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.* 2006 Oct;16(10):2147-52.

88. Eichinger M, Optazaite 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.* 2012 Jun;81(6):1321-9.
89. 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.* 2014 Mar;13(2):198-204.
90. 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.* 2016 Apr;279(1):328.
91. Milla CE, Ratjen F, Marigowda G, Liu F, Waltz D, Rosenfeld M. Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for *F508del-CFTR*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Apr;195(7):912-20.
92. Taylor-Cousar JL, Jain M, Barto TL, Haddad T, Atkinson J, Tian S, et al. Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR. *J Cyst Fibros.* 2018 Mar;17(2):228-35.
93. Talamo Guevara M, McColley SA. The safety of lumacaftor and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Nov 2;16(11):1305-11.
94. Dournes G, Berger P, Refait J, Macey J, Bui S, Delhaes L, et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis: MR Imaging of Airway Mucus Contrasts as a Tool for Diagnosis. *Radiology.* 2017;285(1):261-9.

Résumé

Introduction : La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques graves en France, avec plus de 7000 personnes atteintes en 2017 et un pronostic qui va à l'atteinte respiratoire. L'espérance de vie ne cessant d'augmenter, il est impératif de développer une technique d'imagerie non irradiante afin de limiter l'impact des rayons X sur la santé. L'IRM pulmonaire à Temps d'Echo Ultra court (UTE) permet d'envisager l'IRM pulmonaire dans le suivi des patients. Deux études réalisées par Dournes, la première chez une dizaine de volontaires sains et la deuxième chez un petit échantillon de patients atteints de mucoviscidose, montrent une bonne corrélation avec le scanner et une bonne reproductibilité intra et inter observateur.

Objectif : L'objectif principal de ce travail est d'étudier la concordance entre l'IRM pulmonaire en séquence UTE et la TDM thoracique sans injection pour l'analyse semi-quantitative des voies aériennes et du parenchyme pulmonaire à l'aide du score d'Helbich-Bhalla.

Matériel et méthodes : 30 patients suivis au Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) adulte au sein du service des maladies respiratoires du CHU de Bordeaux ont été inclus entre septembre 2015 et septembre 2016 dans cette étude pilote d'imagerie diagnostique, prospective, monocentrique. Cette étude s'est déroulée sur un an, avec 4 visites à M0, M3, M6 et M12. Un scanner thoracique et une IRM pulmonaire en séquence UTE étaient réalisés à M0 et M12, le score semi-quantitatif d'Helbich-Bhalla était analysé ainsi que les hypersignaux T2 par deux radiologues en aveugle. Au cours de chaque visite un examen clinique et des EFR étaient réalisés. L'analyse des résultats a été faite en intention de traiter.

Résultats : 30 patients ont été inclus, 2 sont sortis d'étude, au total 8 étaient sous Orkambi® et 20 ne l'étaient pas. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes à l'inclusion. L'IRM pulmonaire était comparable au TDM thoracique à M0 pour l'analyse du score d'Helbich-Bhalla, avec un indice de corrélation intra classe à 0.98 et également une très bonne reproductibilité intra observateur. Le VEMS corrélait avec le score d'Helbich-Bhalla en TDM et en IRM à M0. On pouvait voir une diminution des hypersignaux T2 et une tendance à l'amélioration du VEMS entre M0 et M12 chez les patients traités par Orkambi®. L'IRM pulmonaire était très bien tolérée dans son ensemble avec 96% des patients prêts à repasser cet examen plutôt qu'un scanner en cas de nécessité de nouvelle imagerie.

Conclusion : Cette étude réalisée au CHU de Bordeaux a permis de montrer que l'IRM pulmonaire est comparable au scanner thoracique pour évaluer le parenchyme pulmonaire des patients atteints de mucoviscidose à l'aide du score semi-quantitatif d'Helbich-Bhalla.

Abstract

Introduction: Cystic Fibrosis is the most frequent serious genetic disease in France with more of 7000 people affected in 2017, and a prognostic which depends on respiratory disorder. Life expectancy is still increasing, so it was imperative to develop a non-irradiant imaging technique to limit the impact of radiation on human health. Pulmonary Ultra Short Echo Time Magnetic Resonance imaging (UTE MRI) could allow this technique to have a place in the follow up of the Muscoviscidosis patients. 2 studies by Dournes, first on ten healthy volunteers and, second, on a few Mucoviscidosis patients show a good correlation with Computed Tomography (CT) and a good reproducibility inter and intra observer.

Objective: The main objective of this work is to study concordance between UTE MRI pulmonary and thoracic CT for airway and lung parenchyma semi-quantitative analysis with Helbich-Bhalla score

Methods: Between September 2015 and September 2016, we included 30 patients followed at the adult CRCM in the pneumology service of the CHU of Bordeaux in this prospective, monocentric, pilot study of diagnostic imagery. For one year, 4 visits were planned at M0, M3, M6 and M12. A thoracic Computed Tomography and a pulmonary UTE MRI was realized at M0 and M12, and the semi-quantitative Helbich-Bhalla score and hyperintensities T2 were analyzed by two double blinded radiologists. At ever visit, there was a medical visit and pulmonary function test was done. The results were analyzed in intention to treat.

Results: 30 patients were included, 2 came out of the study, 8 were on Orkambi® and 20 weren't. There was no significant difference between the groups at the inclusion. Pulmonary MRI was comparable to thoracic CT at M0 for semi-quantitative analysis with Helbich-Bhalla score, with and intra-class correlation at 0.98 and a good reproducibility intra observer. Forced expiratory volume in 1 second (FEV1) correlate with Helbich-Bhalla sore in CT and MRI at M0. We could see an hyperintensities T2 diminution and a trend towards improvement of FEV1 between M0 and M12 on patients treated by Orkambi®. Pulmonary MRI was globally well tolerated with 96% of patients ready to retake this exam rather than a CT in case of necessity.

Conclusion: This study done at the CHU of Bordeaux show that pulmonary MRI is like thoracic CT to appreciate lung parenchyma of Cystic Fibrosis patients with the semi-quantitative Helbich-Bhalla score.

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.

Conseil de l'ordre des médecins, 2012