



HAL
open science

Traitement par Lumacaftor/Ivacaftor dans la mucoviscidose : évaluation par scanner de la réponse thérapeutique

François Arnaud

► **To cite this version:**

François Arnaud. Traitement par Lumacaftor/Ivacaftor dans la mucoviscidose : évaluation par scanner de la réponse thérapeutique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02950786

HAL Id: dumas-02950786

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02950786>

Submitted on 28 Sep 2020

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

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



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

Traitement par Lumacaftor/Ivacaftor dans la mucoviscidose : évaluation par scanner de la réponse thérapeutique

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 2 Avril 2020

Par Monsieur François ARNAUD

Né le 26 juin 1990 à Marseille 08eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de RADIODIAGNOSTIC ET IMAGERIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BARTOLI Jean Michel	Président
Monsieur le Docteur GORINCOUR Guillaume	Directeur
Madame le Professeur CHAUMOITRE Kathia	Assesseur
Monsieur le Professeur Associé GAUBERT Jean-Yves	Assesseur
Madame le Professeur REYNAUD-GAUBERT Martine	Assesseur
Madame le Docteur STREMLER-LE BEL Nathalie	Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMONT Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques

MM DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice

PROFESSEURS HONORAIRES

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

EMERITAT

2008

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

2009

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

2010

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

2011

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

2012

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

2013

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

2014

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

2015

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

EMERITAT

2016

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

2017

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

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TRIGLIA Jean-Michel
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TROPIANO Patrick
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TSIMARATOS Michel
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TURRINI Olivier
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	VALERO René
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VAROQUAUX Arthur Damien
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VELLY Lionel
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VEY Norbert
PETIT Philippe	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PHAM Thao	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIQUET Philippe	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIRRO Nicolas	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
POINSO François	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RACCAH Denis	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RANQUE Stéphane	SIMON Nicolas	XERRI Luc
RAOULT Didier	STEIN Andréas	
REGIS Jean	TAIEB David	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THIRION Xavier	
REYNAUD Rachel	THOMAS Pascal	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THUNY Franck	
ROCHE Pierre-Hugues	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
GUIDA Pierre

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	FOUILLOUX Virginie	PESENTI Sébastien
BELIARD Sophie	FRANKEL Diane	RADULESCO Thomas
BENYAMINE Audrey	FROMNOT Julien	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GASTALDI Marguerite	ROBERT Philippe
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUBOURG Grégory	NGUYEN PHONG Karine	
DUCONSEIL Pauline		
DUFOUR Jean-Charles		

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

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

ANATOMIE 4201

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

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

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

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

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

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

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

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

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

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

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

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

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

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

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

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)
DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

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

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

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

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

**BIostatistiques, Informatique Médicale
 ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

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

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

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*
 FLECHER Xavier (PU PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

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

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Surnombre*
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYE Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

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

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

CHIRURGIE PLASTIQUE,**RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

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

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)
 LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

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

GENETIQUE 4704

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

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

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

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

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

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
 SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

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

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

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

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

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

KERBAUL François (PU-PH) détachement

MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

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

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

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

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)

HOFFART Louis (PU-PH) Disponibilité

MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

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

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanie (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)

FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Samir (MCU-PH)

MAJ 01.09.2019

A Maddy, j'aurais tellement aimé partager ce moment à tes côtés

A mes grands-parents

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

Au Professeur Jean-Michel Bartoli, pour votre soutien et votre bienveillance depuis toutes ces années. Je suis honoré et heureux d'achever ces 11 années de travail à vos côtés.

Au Docteur Guillaume Gorincour, pour ton aide et ta gentillesse. Travailler à tes côtés est un plaisir et un honneur.

Au Professeur Kathia Chaumoitre, pour tout ce que vous avez pu m'apprendre. Je suis honoré de rejoindre votre équipe.

Au Professeur Reynaud-Gaubert, merci de me faire l'honneur de participer à mon jury. Votre expertise sur un tel sujet est indispensable.

Au Docteur Nathalie Stremier-Le Bel, pour votre aide précieuse et votre disponibilité qui m'ont été indispensables pour avancer et achever ce devoir.

Au Professeur Jean-Yves Gaubert, pour tout ce que tu m'as appris. Merci pour ton soutien et ta participation en ce jour important.

A tous les médecins qui ont participé à ma formation

Merci d'avoir su prendre de votre temps pour transmettre votre savoir. A tous les assistants qui ont toujours su m'épauler et grâce à qui j'ai pu progresser au cours de toutes ces années de formation.

Merci à toute l'équipe de l'IPC pour votre gentillesse et vos compétences. Je suis très heureux d'achever mon internat à vos côtés !

Au Professeur Julien Mancini, merci pour vos précieux conseils et toute votre aide qui m'ont été indispensables dans l'avancée de mon travail.

A ma famille

Maman... Tu as été mon soutien infailible. De ma découverte de la biologie cellulaire à mon récital de sciences humaines, de mes insomnies de D4 à mes lendemains de gardes difficiles, tu étais toujours là. Tu m'as aidé à avancer à chaque seconde. Pendant 11 années de labeur, tu m'as aidé à franchir tous les caps. Tu m'as supporté dans mes crises de colère, tu m'as consolé dans mes instants de faiblesse, tu m'as écouté et conseillé dans mes moments de doute. Sans ton amour rien n'aurait été pareil.

Je te dédicace chaque seconde de ces 11 dernières années, chaque instant de réussite je te le dois. Je t'aime.

Papa, tu as été mon modèle et mon inspiration. Tes histoires de chirurgie ont fait naître en moi le radiologue que je suis aujourd'hui. Tu m'as donné l'envie, la force et le courage de ne jamais perdre espoir, de travailler toujours plus dur pour réussir mes rêves. Je t'aime.

Ma Fannette, de Marseille à Paris, de Valence à Londres, tu as toujours été là pour m'épauler. Ton soutien, ta présence ont été et me seront pour toujours indispensables. Tu vas être une maman exceptionnelle. Je t'aime.

A Axel, je suis très heureux et j'ai beaucoup de chance de t'avoir à nos côtés. Tu vas être un papa formidable.

A Maurice, ta gentillesse et ta bienveillance à l'égard de ta famille, comme de tes patients, sont chaque jour un modèle pour moi.

A Carolotte et Pierrot, merci pour votre gentillesse et votre amour. C'est toujours un plaisir d'être à vos côtés et de partager tous ces moments avec vous.

A Fabrice et Marie-Pierre, les globes trotteurs, les moments à vos côtés sont aussi rares que précieux !

A tous mes cousins et cousines, Sophie qui m'a montré la voie de la médecine, Antoine et Jacquot, Steph et Virginie, Mathieu, Margot et Simon, Quentin et Arthur.

Aux Gennari,

La babiole, le Fabio, aussi fou que brillant ! A tous les souvenirs inoubliables que nous avons partagés et qu'il nous reste à vivre. Ton parcours est hors-du-commun. Avoir grandi à tes côtés est une fierté.

Antoine, qui m'a montré le chemin. Merci pour tous tes conseils précieux, sans toi l'aventure médicale aurait pu s'arrêter bien plus tôt !! Bravo pour ton parcours.

Christine, merci pour ton amour et ta bienveillance.

Au futur vainqueur de l'ultra trail du Mont-Blanc, Jean-Marie.

A mes co-internes et amis :

A Camille, la reine du Masaï Mara, du kite et surtout de la godille, pour toute la joie que tu apportes autour de toi, c'est une chance immense de t'avoir à mes côtés.

A Julian, le plus tchatteur de tous les radiologues. Qui galère aussi bien à pêcher la bonite qu'à me battre à la bataille corse. Lâche rien. Quinze années à tes côtés, mais le meilleur reste à venir.

A Marie, qui supporte Julian depuis toutes ces années.

A Axel, c'est une chance et un plaisir d'évoluer auprès de quelqu'un comme toi depuis toutes ces années.

A Alexandre, le fraté, le froto, le frodo, le frono, merci de nous faire toujours plus rire !!

A Poupou, le roi de la peuf, c'est un plaisir d'avancer à tes côtés depuis aussi longtemps !

A tous les autres glisseurs bien entendu,

A Naccachnikov, pour sa frappe du droit légendaire.

A la Seil bien évidemment, la reine de la glisse, prête à tout pour amuser ses frères !

A Pierrot, Dara et Clémy pour votre bonne humeur inébranlable !

A Mumu, pour nos futures engueulades.

A Chloé, mi-radiologue, mi-kiteuse.

A la Lady Gaga de Marseille, la Bouchat, toujours là pour illuminer nos soirées de mille feux !

A Remzy, futur vainqueur d'euro million, futur roi de la jet-set. Je n'aurais pas passé le même internat sans toi, merci !

A Paglita, la reine du rocher, merci pour tout ce que tu m'as appris !

A Karim et Bella, toujours prêts à s'enjailler.

A Godefroy le Rico malgré qu'il n'ait pas voulu de moi en co-assistant !!

A tous les internes de la Next Gen !

Au Vaccaro, aux chaussures toujours plus pointues.

A Martin et Alexandra, le couple star du tennis français.

A Pauline et Rémi, les futurs mariés.

A Flo, le briseur de cadres.

A Alex et Mélo, pour votre gentillesse.

A Dona, pour ta gentillesse et ta bonne humeur, c'est toujours un plaisir d'être avec toi !

A Juju majorette, c'est un plaisir de partager tous ces moments avec toi !

A Damien, le Roger Federer du TCM. Seul le coronavirus pourra t'empêcher de monter 4/6 cette année.

A Marcou le roi du tuning, et Jadou notre commando parachutiste, c'est toujours un plaisir de pouvoir partager des moments avec vous depuis tant d'années. Merci pour votre gentillesse et votre bonne humeur inébranlable !

A Diste et sa grande bouche.

A Caro, Floflo, Jéjé, Val, Manon, Alexandra, Charlie, Agathe, Martin avec qui j'ai passé quelques années inoubliables.

A Tommy mon petit frerot qui rêve de contrées toujours plus éloignées !

A Quentin, pour tout ce qu'il nous reste à vivre.

Merci également à tous les oubliés de cette liste non exhaustive !

Vous m'avez tous aidé à aller au bout de ce long parcours.

Merci !

Traitement par lumacaftor / ivacaftor et mucoviscidose : place du scanner dans l'évaluation de la réponse thérapeutique.

François Arnaud¹, Nathalie Stremler-Le Bel², Martine Reynaud-Gaubert³, Julien Mancini⁴, Jean-Yves Gaubert⁵, Guillaume Gorincour^{6,7}

1 Service d'Imagerie Médicale, AP-HM hôpital Nord, Marseille, France.

2 Centre de Ressource et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) pédiatrique, AP-HM hôpital la Timone, Marseille, France.

3 Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) Adulte, AP-HM hôpital Nord, Marseille, France.

4 Aix-Marseille Université, APHM, INSERM, IRD, SESSTIM, Département de Santé Publique, Hôpital de la Timone, BIOSTIC, Marseille, France.

5 Service d'Imagerie Médicale, AP-HM hôpital de la Timone, Marseille, France.

6 Service d'Imagerie Pédiatrique et Périnatale, AP-HM hôpital de la Timone, Marseille, France

7 Institut Méditerranéen d'Imagerie Médicale Appliquée à la Gynécologie, la Grossesse et l'Enfance (IMAGE²), 6 rue Rocca, 13008 Marseille

Résumé

OBJECTIF :

Évaluer par scanner la réponse thérapeutique au traitement par lumacaftor / ivacaftor chez les patients mutés F508del homozygotes.

MATERIEL ET METHODES :

Étude multicentrique rétrospective menée au sein de deux centres de référence pour la mucoviscidose, incluant les patients de 12 ans et plus ayant bénéficié d'un traitement par lumacaftor / ivacaftor et pour lesquels avaient été réalisé un scanner d'évaluation initial puis un scanner de contrôle après au moins 7 mois de traitement bien conduit. Les scanners étaient évalués en utilisant le score de Brody modifié.

RESULTATS :

34 patients ont été inclus. L'âge moyen était de 26 ans (12 - 56 ans) Il existait une diminution significative du score TDM total (65,5 à 60,3, $p=0,049$) et du sous-score d'impactions mucoïdes (12,3 à 8,7, $p=0,009$). L'épaississement péri-bronchique, les bronchectasies, les anomalies parenchymateuses et le trappage n'étaient pas diminués de façon significative. L'épaississement péri-bronchique était significativement amélioré dans le sous-groupe adultes (29,1 à 27,0, $p = 0,04$).

L'amélioration du score total, des épaississement péri-bronchiques et des impactions mucoïdes étaient corrélés de façon significative à l'amélioration du VEMS.

Il n'existait pas de corrélation significative entre le score TDM et le test de la sueur.

CONCLUSION :

Le traitement par lumacaftor / ivacaftor était associé à une amélioration significative du score TDM total, liée principalement à une amélioration des impactions mucoïdes.

Mots clés : Computed tomography; Cystic fibrosis; Lumacaftor; Ivacaftor; CFTR Regulator

INTRODUCTION

La mucoviscidose est une maladie génétique autosomique récessive secondaire à une altération du gène impliqué dans le codage de la protéine CFTR qui régule le transport des ions sodium et chlore au travers des cellules épithéliales et la clairance muco-ciliaire des voies aériennes (1). Ces anomalies sont responsables de dysfonctions de nombreux organes, dominées par l'atteinte de la fonction respiratoire.

La mutation Delta F508 est présente chez 70% des malades, sous la forme homozygote chez 50% d'entre eux.

Au cours des 50 dernières années, et malgré l'absence de traitement spécifique disponible jusqu'à récemment, l'espérance de vie moyenne a considérablement augmenté, d'environ 40 ans aujourd'hui contre 5 ans dans les années 1960 (1).

Les essais cliniques de phases III réalisés depuis plus de 5 ans ont permis de démontrer la sécurité et l'efficacité du traitement par lumacaftor / ivacaftor, qui constitue le premier traitement spécifique de cette maladie chez les patients mutés homozygotes F508del, en agissant comme un correcteur et un potentialisateur de la protéine CFTR (2,3).

La Food and Drug Administration et l'European Medicines Agency en 2015 puis l'HAS en 2016 ont approuvé l'utilisation du traitement par lumacaftor / ivacaftor chez les patients mutés F508del à l'état homozygote.

Cependant, l'hétérogénéité de la réponse clinique et le coût du traitement ont freiné son utilisation dans certains pays (4-6).

Récemment, un essai comparatif randomisé de forte puissance a confirmé l'efficacité du traitement sur le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), l'indice de masse corporelle (IMC) et le nombre de cures d'antibiotiques intraveineuses lorsqu'il est pris de façon régulière (7).

Le scanner thoracique constitue une alternative à la spirométrie, sensible et précise dans le suivi de la mucoviscidose, au prix d'une dose d'irradiation de plus en plus faible (8).

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer par scanner la réponse thérapeutique au traitement par lumacaftor / ivacaftor chez les patients mutés F508del homozygotes.

Les objectifs secondaires étaient de rechercher une corrélation entre les modifications scanographiques, le VEMS et le test de la sueur.

MATERIEL ET METHODES

Patients :

Il s'agit d'une étude multicentrique menée au sein de deux centres de référence pour la mucoviscidose (CHU hôpital de la Timone Enfants et CHU hôpital Nord Adultes) d'un groupe hospitalier unique (APHM - Assistance publique des hôpitaux de Marseille, France), rétrospective, non randomisée, sans aveugle, réalisée de janvier 2016 à juin 2019.

Les enfants âgés entre 12 et 18 ans et les adultes majeurs porteurs de la mutation F508del à l'état homozygote et ayant bénéficié d'un traitement par lumacaftor / ivacaftor étaient inclus. Ils avaient tous bénéficié d'un scanner baseline avant l'instauration du traitement puis d'un scanner de contrôle après au moins 7 mois de traitement.

Le traitement consiste en deux prises orales quotidiennes (200mg lumacaftor / 125mg ivacaftor par comprimé). Les patients et leurs parents étaient informés que les comprimés devaient être pris avec un aliment gras.

Données cliniques et spirométriques

Les données colligées incluait l'âge, le genre, le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC) et le VEMS en pourcentage de la valeur prédite en fonction de l'âge et du sexe. Les tests de la sueur n'ont été effectués que pour la population pédiatrique (12 à 18 ans). L'ensemble de ces données étaient recueillies au cours du bilan pré-thérapeutique, puis au moment du scanner de contrôle.

Analyse TDM

Un scanner d'évaluation initiale était réalisé avant instauration du traitement, puis après 7 mois de traitement bien conduit.

La population pédiatrique était évaluée à l'hôpital de la Timone Enfants sur un scanner Siemens Somatom Définition (Siemens, Erlangen, Germany) et la population adulte était évaluée à l'hôpital Nord sur un scanner GE Optima 660 CT (General Electrics, Milwaukee, Wisconsin).

Les paramètres d'acquisitions variaient de 80 à 120 kilovolts (kV) avec recours systématique à un système de modulation automatique de dose. Deux acquisitions étaient réalisées, sans injection de produit de contraste, l'une en inspiration et l'autre en expiration, avec utilisation d'un filtre de reconstruction spatial. Le recueil du Produit Dose-Longueur (PDL) était effectué pour chaque scanner.

La lecture de chaque scanner était effectuée par un seul radiologue « junior », spécifiquement formé par un radiologue spécialisé en imagerie thoracique.

Le choix a été fait de ne pas multiplier les relectures car les reproductibilités intra et inters observateurs du score de Brody ont déjà été évaluées (9,10).

Chaque scanner était évalué en utilisant le score de Brody modifié.

Score de Brody modifié - annexe - (10)

Chaque poumon était divisé en 3 lobes (culmen et lingula séparés à gauche), et pour chaque lobe étaient évaluées la présence, l'extension et la sévérité des lésions classiquement induites par la mucoviscidose : impactions mucoïdes, épaissement péri-bronchique, dilatation de bronches, lésions parenchymateuses et trappage expiratoire.

Les bronchectasies étaient définies par un rapport bronche/artère > 1 , un calibre bronchique non dégressif, une bronche visible à moins de 1 cm de la plèvre viscérale ou une bronche se terminant au contact de la plèvre médiastinale. L'épaississement péri-bronchique était défini lorsque la paroi était > 2 mm au hile, > 1 mm dans le poumon central, $> 0,5$ mm dans le poumon périphérique.

Les impactions mucoïdes correspondaient à la présence d'opacités comblant une bronche ou par la présence de nodules centrolobulaires.

Le trappage expiratoire était retenu lorsque la densité parenchymateuse en expiration était similaire à celle obtenue en inspiration.

Le score parenchymateux dépendait de l'existence de condensations alvéolaires, de plages de verre dépoli, de kystes ou de bulles.

L'extension définissait le pourcentage d'atteinte (absence, < 1 tiers, entre 1 et 2 tiers, plus de 2 tiers d'un lobe) dans le poumon central et dans le poumon périphérique.

L'ensemble des sous-scores obtenus étaient additionnés puis normalisés sur une échelle de 100 pour obtenir un score total.

Analyse statistique

Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne (minimum-maximum) ou de moyenne \pm écart-type. Pour ces variables les comparaisons avant-après étaient réalisées à l'aide de tests t appariés ou de tests de Wilcoxon appariés (quand les effectifs étaient inférieurs à 30). Le test de corrélation de Pearson était utilisé pour étudier les liens entre les différentes évolutions (variables quantitatives). Pour tous les tests, bilatéraux, une valeur du degré de signification p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS Statistics 20.0 (IBM Inc., Armonk, NY, USA).

RESULTATS

Trente-quatre patients traités par lumacaftor / ivacaftor ont été inclus. Les enfants représentaient 62% de l'effectif (21 patients) contre 38% d'adultes (13 patients). Le sex-ratio était équilibré (17 hommes et 17 femmes). La moyenne d'âge était de 26 ans (12 – 58 ans). Les délais entre la réalisation des scanners et la mise en route du traitement étaient très variables. Le délai moyen entre le scanner d'évaluation initiale et l'instauration du traitement était de 6,2 mois (0 – 36 mois). Le délai moyen entre l'instauration du traitement et le scanner de suivi était de 15,4 mois (7 – 54 mois). Le délai moyen entre les deux scanners réalisés était de 21,4 mois (7 – 61 mois).

Les doses d'irradiation (PDL) étaient en moyenne de 230,7 mGy.cm pour les enfants (95,0 – 458,6) et 226,3 mGy.cm pour les adultes (123,4 – 1044,0)

L'acquisition en expiration n'a pas été réalisée chez 10 patients. Les résultats des tests de la sueur étaient manquants pour les 13 adultes ainsi que 1 enfant.

Les principaux résultats sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1

Évolution avant – après traitement de l'IMC, du VEMS, du test de la sueur et du score de Brody.

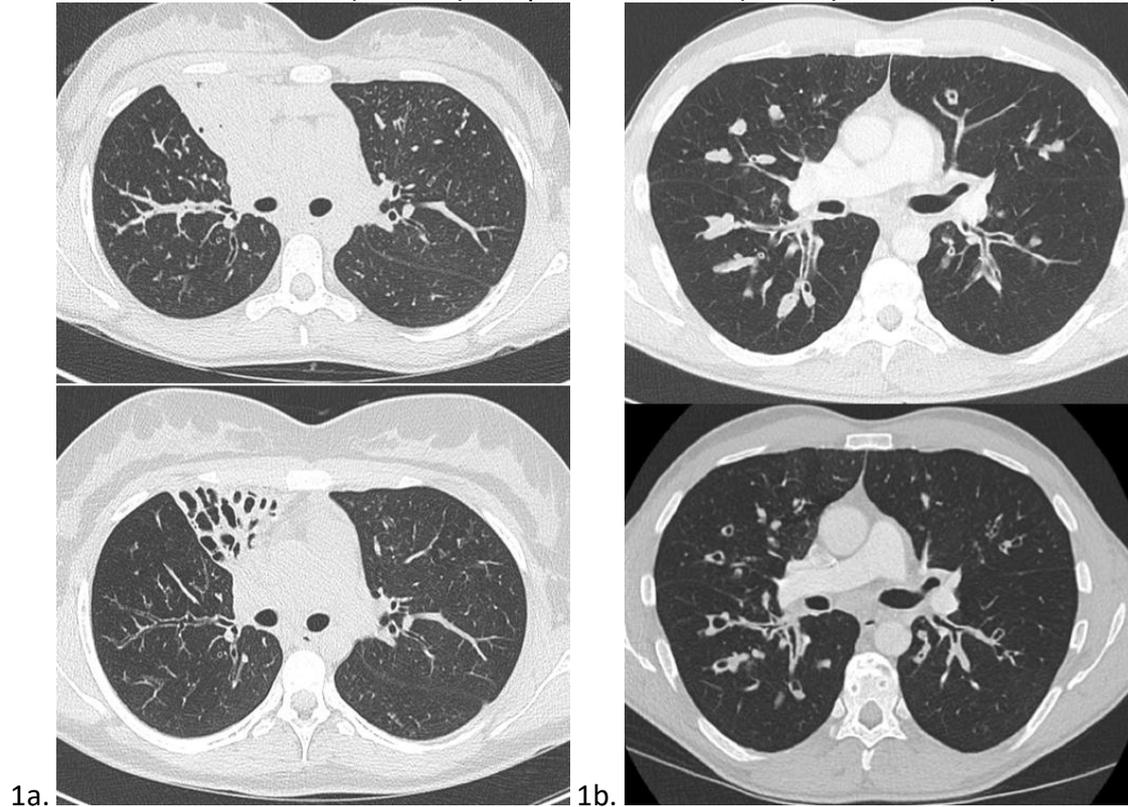
		Avant traitement	Après traitement	p-value
IMC		19,2 \pm 2,4	20,2 \pm 2,8	< 0,001
VEMS		74,8 \pm 27,0	75,4 \pm 25,4	0,737
Test de la sueur (n = 20 enfants)		112,7 \pm 13,3	87,3 \pm 17,1	< 0,001
Score de Brody				
	Score total	65,5 \pm 33,4	60,3 \pm 29,6	0,049
	Bronchectasies	23,3 \pm 13,7	23,3 \pm 14,5	0,991
	Impactions mucoïdes	12,3 \pm 8,8	8,7 \pm 7,4	0,009
	Épaississement péri-bronchique	23,8 \pm 10,6	22,3 \pm 9,1	0,241
	Score parenchymateux	1,5 \pm 1,7	1,5 \pm 1,7	0,768
	Trappage expiratoire	6,7 \pm 5,3	6,1 \pm 5,1	0,373

Au cours du suivi, il existait une diminution statistiquement significative du score total de Brody. Il existait également une diminution significative du sous-score d'impactions mucoïdes. L'épaississement péri-bronchique et les autres sous-scores n'étaient pas diminués de façon significative.

Par ailleurs, il existait une amélioration significative de l'IMC et du test de la sueur. Le VEMS n'était pas amélioré de façon significative.

Figures 1a et 1b

Scanner avant traitement (*en haut*) et après traitement (*en bas*) chez deux patients.



Le test de corrélation de Pearson retrouvait une association significative entre l'amélioration du VEMS et l'amélioration du score total ($r = -0,51$, $p = 0,002$), de l'épaississement péri-bronchique ($r = -0,43$, $p = 0,01$) et des impactions mucoïdes ($r = -0,48$, $p = 0,004$) (tableau 2). Il n'existait pas de dépendance significative entre les évolutions du test de la sueur et du score total de Brody ($r = 0,26$, $p = 0,274$).

Tableau 2

Corrélations entre les évolutions du test de sueur et du VEMS et celles des scores de Brody.

		Bronchectasies	Impactions mucoïdes	Épaississement péri-bronchique	Score parenchymateux	Trappage expiratoire	Score total
Évolution du test de la sueur (n=20)	Coefficient de Pearson (p-value)	0,12 (0,615)	0,16 (0,505)	0,21 (0,371)	0,25 (0,288)	0,28 (0,292)*	0,26 (0,274)
Évolution du VEMS (n=34)	Coefficient de Pearson (p-value)	-0,06 (0,723)	-0,48 (0,004)	-0,43 (0,01)	-0,11 (0,547)	-0,26 (0,224)**	-0,51 (0,002)

* n=16

** n=24

L'analyse en sous-groupes enfants et adultes n'a pas permis de mettre en évidence d'améliorations significatives du score total ni des sous-scores à l'exception d'une amélioration du score d'épaississement péri-bronchique chez les adultes (avant : $29,1 \pm 10,3$ vs après : $26,9 \pm 9,1$; $p=0.044$).

L'IMC était amélioré de façon significative après traitement dans les populations pédiatriques et adultes (tableau 3). Il n'existait pas d'amélioration significative du VEMS dans les sous-groupes enfants ou adultes après traitement.

Tableau 3

Évolution avant – après traitement de l'IMC, du VEMS et du score de Brody dans les sous-groupes d'âge.

	ENFANTS			ADULTES		
	Avant traitement	Après traitement	p-value	Avant traitement	Après traitement	p-value
IMC	18,7 ± 2,2	19,8 ± 2,2	0,001	20,2 ± 2,6	21,0 ± 3,6	0,044
VEMS	85,6 ± 20,8	85,9 ± 18,5	0,970	57,2 ± 27,2	58,5 ± 26,6	0,158
Score total	57,1 ± 33,0	51,5 ± 28,0	0,251	79,0 ± 30,5	74,5 ± 27,3	0,158
Bronchectasies	19,4 ± 12,5	18,9 ± 13,5	0,678	29,5 ± 13,8	30,3 ± 13,9	0,225
Impactions mucoïdes	9,4 ± 7,9	6,1 ± 6,8	0,090	17,0 ± 8,4	12,9 ± 6,5	0,132
Épaississement péri-bronchique	20,4 ± 9,6	19,5 ± 8,1	0,654	29,1 ± 10,3	27,0 ± 9,1	0,04
Score parenchymateux	1,3 ± 1,8	1,2 ± 1,5	0,796	1,8 ± 1,7	2,0 ± 2,0	0,525
Trappage expiratoire	8,1 ± 4,9	7,1 ± 4,6	0,235	3,4 ± 5,2	3,6 ± 5,8	0,655

DISCUSSION

Notre étude est la première à s'intéresser aux modifications scanographiques induites par le lumacaftor / ivacaftor. Le résultat principal est l'amélioration significative du score TDM total, liée principalement à une amélioration des impactions mucoïdes.

Ces résultats sont concordants avec les études menées sur l'ivacaftor en monothérapie chez des patients mutés G551D, pour lesquels il était également mis en évidence une amélioration significative de l'épaississement péri-bronchique (11,12). Sheikh et al. retrouvaient également une amélioration significative des bronchectasies, alors qu'elles évoluaient de façon défavorable dans l'étude de Chassagnon et al. lors du suivi au long cours (11,12). Notre étude ne retrouvait pas de modification significative des bronchectasies.

L'analyse en sous-groupe retrouvait une amélioration significative de l'épaississement péri-bronchique chez les adultes uniquement. Les autres composantes du score n'évoluaient pas de façon significative dans les différents sous-groupes et dans la population totale.

L'absence d'amélioration de ces sous-scores pourrait être liée soit à une efficacité moindre de l'association lumacaftor / ivacaftor par rapport à l'ivacaftor seul, soit aux limites propres à notre étude, soit à un manque de puissance statistique.

Toutefois, 6 patients présentaient une discrète amélioration des bronchectasies qui peut être à l'origine d'une pseudo-majoration de l'épaississement péri-bronchique. Chez certains patients, l'amélioration des impactions, parfois majeure, peut également être responsable d'une pseudo-majoration des bronchectasies comme l'ont déjà décrit Chassagnon et al (11). Ces constatations pourraient minorer le bénéfice réel du traitement sur l'épaississement péri-bronchique et les bronchectasies.

Bien que certaines composantes du score n'aient pas été améliorées de façon significative, il n'existait pas non plus de dégradation significative de ces sous-scores. Seule une étude versus placebo permettrait d'apprécier réellement l'impact du lumacaftor / ivacaftor sur l'évolution scanographique, mais une telle étude n'est plus envisageable d'un point de vue éthique aujourd'hui en France.

Chassagnon et al. retrouvaient une bonne corrélation entre l'évolution du VEMS et du score total, ce qui est également le cas dans notre étude où le score total ainsi que les sous-scores d'impactions mucoïdes et d'épaississement péri-bronchique semblent être un bon reflet du VEMS (11).

Il n'était pas retrouvé de corrélation significative entre les scores TDM et le test de la sueur, mais les résultats de ces tests n'étaient disponibles que pour 20 patients.

L'analyse en sous-groupes retrouvait par ailleurs une amélioration significative de l'IMC chez les adultes et les enfants ce qui est concordant avec l'étude de Burgel et al. (7)

Les tests de la sueur disponibles uniquement pour la population pédiatrique étaient également améliorés de façon significative.

En revanche, nous n'avons pas retrouvé d'amélioration significative du VEMS dans la population totale ni dans les sous-groupes d'âge contrairement à la cohorte de Burgel et al. qui incluait 845 patients et pour lesquels l'amélioration était significative lorsque le traitement était pris de manière continue ou intermittente (+3,67%) (7). Ceci pourrait s'expliquer probablement par un manque de puissance de notre étude, un design non dédié et un VEMS moyen plus élevé (75% contre 65%).

Notre étude comporte plusieurs limites. Son design rétrospectif avec des données parfois manquantes (notamment les acquisitions en expiration) et des paramètres d'acquisition pouvant différer entre les deux centres impliqués. Les délais entre le scanner baseline, le début du traitement puis le scanner de contrôle étaient très variables, particulièrement pour la population adulte.

La lecture des scanners n'était faite que par un seul radiologue, ce qui ne permettait pas d'apprécier la reproductibilité inter-observateur, mais celle-ci a déjà été évalué pour le score de Brody (9,10). Loeve et al ont évalué les reproductibilités intra et inter observateurs du score de Brody II qui étaient respectivement de 0,56 et 0,73 pour l'épaississement péri-bronchique, 0,79 et 0,65 pour les bronchectasies, 0,77 et 0,79 pour les impactions mucoïdes et 0,77 et 0,80 pour le score total (9).

Enfin, notre population était certes hétérogène, incluant des adultes et des enfants issus de deux centres distincts, mais cela nous a permis d'étoffer l'effectif.

Malgré ces limites et bien qu'il existe une hétérogénéité de la réponse scanographique, l'amélioration du score global et particulièrement des impactions mucoïdes, parfois spectaculaires chez certains patients, est un nouvel argument en faveur du bénéfice apporté par l'association lumacaftor / ivacaftor, dont l'efficacité a pu être remise en cause du fait d'une hétérogénéité de la réponse clinique, de son coût, et d'une amélioration du VEMS parfois discrète (4–6).

La bonne corrélation entre nos scores TDM et le VEMS conforte l'idée que le scanner est un outil fiable dans le suivi des patients atteints de mucoviscidose.

L'atteinte pulmonaire débute précocement dans la vie, avec environ un tiers des patients présentant des bronchiectasies dans les 1^{er} mois de vie (1). Récemment, l'efficacité et la sûreté du lumacaftor et de l'ivacaftor ont été démontrées dans les populations de 2-5 ans et de 6-11 ans, permettant d'étendre les indications à une population pédiatrique plus large (13,14). De nouvelles données sur l'association double tezacaftor – ivacaftor, ainsi que sur les associations triples VX-445-tezacaftor-ivacaftor et VX-659-tezacaftor-ivacaftor semblent présenter des profils de tolérance et d'efficacité clinique extrêmement prometteurs (15–18). La préservation de la fonction respiratoire est un objectif clairement défini des traitements modulateurs du CFTR. L'évaluation de ces nouvelles thérapies, et leur mise en route de plus en plus tôt dans la vie de ces enfants constituent les principales pistes de recherche pour l'avenir.

L'amélioration des programmes d'intelligence artificielle pourrait favoriser une approche plus standardisée et reproductible dans le suivi de ces patients, par scanner low dose ou IRM.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Remerciements

Pascale POOS, Geneviève MOUTON, Amandine MELIS.

Références

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 2016 Nov;388(10059):2519–31.
2. 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*. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jul 16;373(3):220–31.
3. Elborn JS, Ramsey BW, Boyle MP, Konstan MW, Huang X, Marigowda G, et al. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del *CFTR* by pulmonary function subgroup: a pooled analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016 Aug;4(8):617–26.
4. Jones AM, Barry PJ. Lumacaftor/ivacaftor for patients homozygous for Phe508del-*CFTR*: should we curb our enthusiasm? *Thorax*. 2015 Jul 1;70(7):615–6.
5. Elborn JS, Ramsey B, Wainwright C, Boyle M. Response to: 'Lumacaftor/ivacaftor for patients homozygous for Phe508del-*CFTR*: should we curb our enthusiasm?' by Jones and Barry. *Thorax*. 2016 Feb;71(2):185–6.
6. Masson A, Schneider-Futschik EK, Baatallah N, Nguyen-Khoa T, Girodon E, Hatton A, et al. Predictive factors for lumacaftor/ivacaftor clinical response. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2019 May;18(3):368–74.
7. Burgel P-R, Munck A, Durieu I, Chiron R, Mely L, Prevotat A, et al. Real-Life Safety and Effectiveness of Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2019 Oct 11 [cited 2020 Jan 15]; Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201906-1227OC>
8. Calder AD, Bush A, Brody AS, Owens CM. Scoring of chest CT in children with cystic fibrosis: state of the art. *Pediatric Radiology*. 2014 Dec;44(12):1496–506.
9. Loeve M, van Hal PTW, Robinson P, de Jong PA, Lequin MH, Hop WC, et al. The spectrum of structural abnormalities on CT scans from patients with CF with severe advanced lung disease. *Thorax*. 2009 Oct 1;64(10):876–82.

10. 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. *The Journal of Pediatrics*. 2004 Jul;145(1):32–8
11. Chassagnon G, Hubert D, Fajac I, Burgel P-R, Revel M-P. Long-term computed tomographic changes in cystic fibrosis patients treated with ivacaftor. *European Respiratory Journal*. 2016 Jul;48(1):249–52.
12. Sheikh SI, Long FR, McCoy KS, Johnson T, Ryan-Wenger NA, Hayes D. Computed tomography correlates with improvement with ivacaftor in cystic fibrosis patients with G551D mutation. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2015 Jan;14(1):84–9.
13. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR : a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017 Jul;5(7):557–67.
14. McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G, Liu F, Tian S, Owen CA, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019 Apr;7(4):325–35.
15. 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 Nov 23;377(21):2013–23.
16. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018 Oct 25;379(17):1612–20.
17. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, Horsley A, Mall MA, McKone EF, et al. VX-659–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018 Oct 25;379(17):1599–611.
18. Holguin F. Triple CFTR Modulator Therapy for Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2018 Oct 25;379(17):1671–2.

Annexe 1

Score de Brody modifié

Bronchiectasis score (range, 0-12) =	Extent of bronchiectasis in central lung 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3 – 2/3 of lobe 3 ≥ 2/3 of lobe	+ Extent of bronchiectasis in peripheral lung 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3 – 2/3 of lobe 3 ≥ 2/3 of lobe	x Average bronchiectasis size multiplier Average multiplier size * 0,5 = 0 1 = 1 1,5 = 1,25 2,0 = 1,5 2,5 = 1,75 3 = 2
* Average bronchiectasis size multiplier =	Size of largest dilated bronchus 1 ≤ 2x 2 = 2x – 3x 3 ≥ 3x	+ Average size of dilated bronchi 1 ≤ 2x 2 = 2x – 3x 3 ≥ 3x	÷ 2
Mucous plugging score (range, 0-6) =	Extent of mucous plugging in central lung 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3 – 2/3 of lobe 3 ≥ 2/3 of lobe	+ Extent of mucous plugging in peripheral lung 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3 – 2/3 of lobe 3 ≥ 2/3 of lobe	
Peribronchial thickening score (range, 0-9) =	Extent of peribronchial thickening in central lung 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3 – 2/3 of lobe 3 ≥ 2/3 of lobe	+ Extent of peribronchial thickening in peripheral lung 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3 – 2/3 of lobe 3 ≥ 2/3 of lobe	x Severity of peribronchial thickening 1 = mild 1,25 = moderate 1,5 = severe
Parenchyma score (range, 0-9) =	Extent of dense parenchyma opacity 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3 – 2/3 of lobe 3 ≥ 2/3 of lobe	+ Extent of ground glass opacity 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3 – 2/3 of lobe 3 ≥ 2/3 of lobe	+ Extent of cysts or bullae 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3 – 2/3 of lobe 3 ≥ 2/3 of lobe
Hyperinflation score (range, 0-4,5)	Extent of air trapping 0 = none 1 = 1/3 of lobe 2 = 1/3 – 2/3 of lobe 3 ≥ 2/3 of lobe	x Appearance of air trapping 1 = subsegmental 1,5 = segmental or larger	

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.