



Un score IRM de l'atteinte pulmonaire basé sur la séquence ZTE dans la mucoviscidose : application sous lumacaftor/ivacaftor chez des adolescents et de jeunes adultes

Aurélie Hansmann

► To cite this version:

Aurélie Hansmann. Un score IRM de l'atteinte pulmonaire basé sur la séquence ZTE dans la mucoviscidose : application sous lumacaftor/ivacaftor chez des adolescents et de jeunes adultes. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03200264

HAL Id: dumas-03200264

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03200264>

Submitted on 6 May 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 205

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE
Radiologie et Imagerie médicale

Un score IRM de l'atteinte pulmonaire basé sur la séquence ZTE
dans la mucoviscidose : application sous lumacaftor/ivacaftor
chez des adolescents et de jeunes adultes

Présentée et soutenue publiquement
le 15 octobre 2019

Par

Aurélie HANSMANN

Née le 20 décembre 1989 à Colmar (68)

Dirigée par Mme Le Docteur Laureline Berteloot, PH

Jury :

Mme Le Professeur Nathalie Boddaert, PU-PH Présidente

Mme Le Professeur Marie-Pierre Revel, PU-PH

Mme Le Professeur Isabelle Sermet, PU-PH

Mme Le Docteur Chiara Sileo, PH



REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Nathalie Boddaert, merci pour les 6 mois de stage en radiopédiatrie et d'avoir accepté de présider ce jury. C'était vraiment un chouette semestre : beaucoup de connaissances acquises, et dans une super équipe de travail ! Bravo pour votre investissement dans le service et en particulier avec les internes (qui justifie de votre surnom !).

A Madame le Professeur Isabelle Sermet, article toujours en soumission au moment où je rédige ces lignes ! Merci pour votre réactivité et votre aide pour toutes mes questions... et les nombreuses relectures ! Merci également de participer à ce jury : c'est une chance (et un challenge) d'avoir une pneumopédiatre reconnue à la table !

A Madame le Professeur Marie-Pierre Revel, merci d'avoir accepté de juger mon travail. C'est toujours un plaisir d'assister à vos cours et c'est donc un honneur que vous soyez là aujourd'hui ! J'espère que ce travail saura vous intéresser !

A Madame le Docteur Chiara Sileo, merci d'avoir accepté sans hésitation de participer à ce jury ! C'est une chance d'avoir un membre du jury issu d'un autre service de radiopédiatrie, travaillant avec des outils similaires et dans le même domaine, en particulier la séquence ZTE en imagerie thoracique !

A Madame le Docteur Laureline Berteloot, Laureline, merci pour tout ! Ta motivation avec tes « petits patients » que tu approches toujours avec calme et empathie, tes traits d'humour, tes connaissances. Merci de m'avoir proposé ce travail et de m'avoir aidée tout du long. En souhaitant bonne publication à notre article !

Papa, Maman, merci pour tout ! Les valeurs inculquées, le soutien moral / technique surtout en première année ! Je pense qu'un doctorat d'arithmétique vous aurait davantage parlé, mais j'espère quand même que vous mettrez cette thèse en bonne place au milieu des livres de randonnée.

Cathie et Thomas, « la petite » arrive enfin au bout de ses études ! Même si vous ne pouvez pas être là aujourd'hui, j'espère qu'on aura l'occasion de fêter ça :)

Aurélien, merci pour ton aide (être un peu geek sur les bords c'est toujours utile pour comprendre comment utiliser un nouveau logiciel) et ta présence. Merci pour ton calme et ta patience ! Tu pourras témoigner que ça a été un travail de longue haleine !

Gaëlle, je pense que tu mérites une place de choix pour toute l'aide que tu m'as apportée ! Merci pour ta réactivité, pour tes efforts de vulgarisation, pour tes livres de cours réouverts devant les questions techniques. Merci pour toutes les manipulations sur console pour avoir des infos précises que j'aurais eu du mal à faire sans toi !

Gaëlle et Dimitri, merci pour tout : les apérus, les séances dynamo, les restaurants, en espérant que cela continue encore longtemps entre Paris, la Savoie et l'Alsace !

A Sarah « Barbichette », ma meilleure voisine et amie depuis mon 1^{er} semestre d'internat... On en a dicté des compte-rendus dans notre bureau du 3è !

Sophie, 1^{ère} cointerne de radio, et bien que n'ayant pas cédé aux sirènes de la spécialité, amie de valeur !

Coline et Claire, spécialités aux antipodes ou presque mais très bonnes amies malgré tout... De la Réunion à la Savoie, on se suit ! Encore plein de randonnées et autres aventures à venir !

Sandra, Popo, PAP, SAT, un de mes meilleurs semestres ! une équipe de viscéral au choc malgré les grosses vacances, soudés face aux punaises de lit, et amis pour longtemps j'espère !

Benoît, 2 semestres avec toi, et ce n'est pas assez ! Hâte de pouvoir assister à ta thèse !

A Volo, Raphaël & CJ, la meilleure équipe de basket, euh, pardon de, CCA... la preuve, aucun ne part !

A toute l'équipe de Necker qui de près ou de loin a pu participer à cette étude

Aux manipulateurs et chefs de Sainte-Anne, en particulier Laurence, Méline, Katia, Elisa, Maliesse, Jérémy, Around, Jean-Phi, Joseph, Catherine, Wagih, Djallel, Fifi, Stéphanie, Sawsen, Julien, Nico, merci encore pour l'ambiance famille et non, je n'ai pas oublié mon étude, je m'y remets rapidement !

Thomas, Céline, Alix <3, super team d'internes de diagnostic ! vivement le 13/06/2020 !

A mes co-internes de Tenon : Mathilde, Young, Bochra, Ivan, Ihsan, Grace, Mathilde TwoB., Abdel, Damien, je pense que vous n'avez pas eu à trop subir de mauvaise humeur liée à la thèse mais j'espère quand même que vous savourerez les tartes flambées et le vin d'Alsace

A tous mes autres co-internes, et en particulier Béatrice, Tyffaine, Joane et Humeera, Julie Payet, Sarah, Jeanne, Charlotte : merci !

Aux manipulateurs radio, AS... et chefs avec qui j'ai travaillé, merci !

Céline et Jean-Michel, merci d'avoir fait un aller-retour express pour cette journée et d'avoir affronté la grisaille parisienne... on en parlera encore dans 20 ans le 26/12 !

Frédé ou « Fritz », le cousin partenaire officiel de mes soirées alsaciennes à Paris !

Au reste de ma famille, merci !

Viviane et Anne, pas là aujourd'hui mais toujours bien présentes dans mes différents projets et ce depuis 2 décennies !

Noémie, Céline et Floriane : 2 courageuses alsaciennes vont affronter les joies du métro parisien et cela me touche énormément ; à toutes les 3, merci pour cette amitié qui est toujours aussi solide quand on a l'occasion de se réunir !

Bertille, une super amie qui a su réaliser ses rêves de collégienne et m'accompagner dans nombre d'aventures !

Miguel, Maxime, Baptiste, Pierre : l'Alsace à Paris, les Picon-bières, les tartes flambées, le vin d'Alsace, mais aussi le reste

Laurent, j'ai connecté mes neurones de poisson rouge pour me souvenir que tu ne serais pas là, mais j'ai hâte de refaire des randonnées et des trails avec toi !

Michelle, Caroline, Emeline, Sophie, Nia, Mathilde, Uly : précieux d'avoir un groupe d'ami(e)s comme vous. En espérant que les soirées avenue des Vosges, les week-ends et les sorties en montagne continuent longtemps !

Aline, on n'arrive pas à se voir à distance mais on n'arrive pas non plus à se voir à Paris, pourtant c'est pas faute d'essayer :p

A mes autres amis de la fac de Strasbourg, en particulier Jeff, Aline, Carine, Sophie F. et Camille, merci

Margherita, de Strasbourg à Paris !

Céline H., Emilie et Simon, Alexandra : plein de souvenirs !

SOMMAIRE

I. Introduction

II. Rappels de connaissances

II.a.) Mucoviscidose

II.b.) Marqueurs utilisés pour évaluer les traitements

II.c.) Nouvelles thérapies de la mucoviscidose

II.d.) Scanner thoracique dans la mucoviscidose – scores

II.e.) Avancées techniques en scanner et limitations des doses

II.f.) IRM thoracique dans la mucoviscidose – scores

II.g.) Séquences IRM à Temps d’Echo court / ultra-court ou nul

II.h.) Techniques non utilisées : IRM de perfusion, IRM avec Hélium polarisé

III. Matériel et méthodes

III.a.) Patients

III.b.) Techniques IRM

III.c.) Lecture IRM

III.d.) Evaluation clinique

III.e.) Suivi (clinique et IRM)

III.f.) Analyse des données

IV. Résultats

IV.a.) Patients

IV.b.) Reproductibilité inter-observateur du score IRM

IV.c.) Corrélations score IRM / EFR et test de la sueur

IV.d.) Evolution M0/M6

V. Discussion

VI. Conclusion

VII. Article en anglais

VIII. Références

Annexes

Permis d’imprimer

ABREVIATIONS

Liste des abréviations (par ordre alphabétique) :

ABPA = Aspergillose BronchoPulmonaire Allergique

CCC = Courant de Court Circuit

CF = Cystic Fibrosis

CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire Revised

CFTR = Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator

CRCM = Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

CTDI = Computed Tomography Dose Index

CVF = Capacité Vitale Forcée

DLP = Dose Length Product

EFR = Epreuves Fonctionnelles Respiratoires

FDA = Food and Drug Administration

FEV1%pp = Forced Expiratory Volume in 1 second, in % of the predicted value

FOV = Field Of View

FS = Fat Saturation

HASTE = HAIf Fourier Single shot Turbo spin Echo

IC_{95%} = Intervalle de Confiance à 95%

ICC = Coefficient de Corrélation Intraclasse

ICL = Index de Clairance Pulmonaire

ICM = Intestinal Current Measurements

IMC = Indice de Masse Corporelle

IRM = Imagerie par Résonance Magnétique

NPD = Nasal Potential Difference

PETRA = Pointwise Encoding Time Reduction with radial Acquisition

Phe508del ou F508del= Délétion en position 508 de l'acide aminé phénylalanine (gène CFTR)

PFTs = Pulmonary Function Tests

PROPELLER = Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction

SSFP = Steady State Free Precession

TE = Temps d'Echo

TR = Temps de Répétition

UTE = Ultra-short Echo Time

VEMS = Volume Expiratoire Maximal en une Seconde (en volume ou en % de la valeur prédite)

VR = Volume Résiduel

ZTE = Zero Echo Time

2D = Bidimensionnel

3D = Tridimensionnel

A 3D-ZTE-BASED MRI SCORE OF LUNG DISEASE IN CYSTIC
FIBROSIS AND ASSESSMENT UNDER
LUMACAFTOR/IVACAFTOR THERAPY IN TEENAGERS
AND YOUNG ADULTS

*UN SCORE IRM DE L'ATTEINTE PULMONAIRE BASÉ SUR LA
SEQUENCE ZTE DANS LA MUCOVISCIDOSE: APPLICATION
SOUS LUMACAFTOR/IVACAFTOR CHEZ DES ADOLESCENTS
ET DE JEUNES ADULTES*

I. Introduction

La mucoviscidose est la maladie autosomique récessive létale la plus fréquente dans la population caucasienne. Elle est liée à des mutations du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), aboutissant à une protéine déficiente en qualité et/ou en quantité. La mutation F508del est la mutation la plus fréquente du gène CFTR. La mortalité et la morbidité de la maladie sont principalement liées à l'atteinte bronchique. Grâce aux progrès thérapeutiques, dans certains pays développés, l'espérance de vie à la naissance des patients atteints de mucoviscidose dépasse les 50 ans, contre moins de 10 dans les années 1960 (1).

Récemment, beaucoup de travaux de recherche se sont concentrés sur la protéine CFTR elle-même (2–5). Orkambi® (*Vertex pharmaceuticals*, Boston, MA, USA), une combinaison orale d'ivacaftor et de lumacaftor, des thérapies ciblant la protéine CFTR, a été mis sur le marché pour les patients homozygotes F508del. Pour un nombre significatif de patients, ce traitement a permis une amélioration sur le plan respiratoire (5), attribuée à une meilleure clairance mucociliaire. Néanmoins, certains patients sont non-répondeurs à ces traitements (2,6), qui ne sont pas dénués d'effets indésirables et représentent un coût certain (6) .

Le critère d'évaluation est souvent basé sur les EFR (Epreuves Fonctionnelles Respiratoires; soit le VEMS le plus souvent: Volume Expiratoire Maximum en 1 Seconde; soit CVF: Capacité Vitale Forcée...). Ces marqueurs sont parfois critiqués pour manquer de sensibilité, notamment dans les atteintes peu sévères et les améliorations discrètes. Judge et al (7) ont montré que pour certains patients au moins, l'atteinte en imagerie précédait les altérations des EFR. Il paraît donc crucial de développer des outils pour évaluer de façon précoce et suivre l'évolution sous traitement avec les nouvelles thérapies de la mucoviscidose (8).

Le scanner est considéré actuellement comme le gold-standard pour évaluer précisément l'atteinte pulmonaire – et en particulier les dilatations des bronches – dans la mucoviscidose (9). Néanmoins, l'effet potentiellement cancérigène à moyen et long terme des radiations ionisantes, limite la réalisation de scanners en particulier répétés, dans cette population pédiatrique encore plus sensible (10,11) . Malgré les améliorations techniques récentes en matière de limitation des doses, le scanner reste inapproprié pour un suivi rapproché en imagerie.

Durant les 10 dernières années, l'IRM pulmonaire a été développée comme une méthode alternative non ionisante (12). Néanmoins, du fait de sa moindre résolution spatiale, elle ne permettait pas jusque récemment de distinguer les dilatations des bronches de l'épaississement des parois bronchiques (lumière versus paroi) (13–15). Des avancées récentes avec les séquences à TE (Temps d'Echo) ultra-court voire nul ont permis une amélioration des images IRM et notamment de la résolution spatiale, avec des voxels isotropiques inframillimétriques (16–18). Récemment, les séquences 3D-UTE (3D-Ultrashort Echo Time) ont montré une meilleure corrélation avec le scanner dans la mucoviscidose comparativement à des séquences morphologiques conventionnelles pondérées T1 ou T2 (16,19).

Dans notre travail, nous proposons un score morphologique IRM pour l'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose basé sur une séquence 3D-ZTE (3D-Zero Echo Time) (*GE Healthcare*, Milwaukee, WI, USA), adapté de scores précédemment publiés en scanner et en IRM (13,20,21).

Le but de notre étude était d'évaluer 1) l'accord interobservateur de ce score IRM 2) la corrélation de ce score aux EFR et au test de la sueur 3) sa capacité à détecter des changements pendant les 6 premiers mois sous traitement par lumacaftor-ivacaftor.

II. Rappels de connaissances

II.a.) Mucoviscidose

La mucoviscidose est la maladie grave d'origine génétique la plus fréquente dans la population caucasienne (22).

Appelée *cystic fibrosis* (CF) en anglais (du fait de la fibrose kystique du pancréas qui est la lésion spécifique décrite initialement), on en retrouve des traces écrites dès le Moyen-Âge, comme la « maladie du baiser salé » avec un pronostic effroyable (23). Fanconi et al. décrivent en 1936 en Suisse l'association d'une fibrose kystique du pancréas et de bronchectasies en pédiatrie, qu'ils distinguent de la maladie coeliaque. Aux Etats-Unis en 1938, Andersen et al. retrouvent des obstructions canalaire dans l'intestin grêle et le poumon. C'est en 1943, toujours aux Etats-Unis que Farber et al. utilisent le terme de *mucoviscidosis*, persuadés que les symptômes atteignant plusieurs organes sont liés à un mucus pathologique. Néanmoins, dans la littérature anglophone, c'est toujours le terme *cystic fibrosis* qui prévaut.

Le mode de transmission autosomique récessif est suggéré dès 1945 (23). Le test de la sueur avec stimulation à la pilocarpine (parasymphomimétique qui entraîne une hypersécrétion notamment des glandes sudoripares) est décrit dès la fin des années 1950. Il faut attendre les années 80 pour que le lien soit fait entre les anomalies de concentration de l'ion chlorure (Cl⁻) dans le milieu extracellulaire, et donc la sueur anormalement salée d'une part, et les anomalies du mucus d'autre part. Le gène responsable est identifié avant la protéine qu'il code : il est situé sur le bras long du chromosome 7 (1985), on le baptise CFTR, comme la protéine transmembranaire qu'il code à la surface des cellules (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*).

Most common CFTR mutations in the world

Name of Mutation	Frequency	(%)	Population with the highest prevalence
[[Delta]]F508	28,948	(66.0)	
G542X	1,062	(2.4)	Spanish
G551D	717	(1.6)	English
N1303K	589	(1.3)	Italian
W1282X	536	(1.2)	Jewish-Askhenazi
R553X	322	(0.7)	German
621+1G->T	315	(0.7)	French-Canadian
1717-1G->A	284	(0.6)	Italian
R117H	133	(0.3)	
R1162X	125	(0.3)	Italian
R347P	106	(0.2)	
3849+10kbC->T	104	(0.2)	
[[Delta]]I507	93	(0.2)	
394delTT	78	10-30%*	Nordic, Finnish
G85E	67		
R560T	67		
A455E	62		
1078delT	57		
2789+5G->A	54	Spanish	
3659delC	54		
R334W	53		
1898+1G->T	53		
711+1G->T	49		French-Canadian
2183AA->G	40		Italian
3905insT	38	6-17%*	Swiss; Amish; Acadian
S549N	30		
2184delA	29		
Q359K/T360K		87.5%*	Jewish-Georgian
M1101K		69%*	Hutterite
Y122X		48%*	French, Reunion Island
1898+5G->T		30%	Chinese, Taiwan
3120+1G->A		11%	African-American
I148T		9.1%	French-Canadian

From <http://www.genet.sickkids.on.ca/cfr/resourc/Table1.html>

Illustration 1 : Fréquence des mutations les plus courantes du gène CFTR.

*Il s'agit d'une prévalence en % des malades dans une population caucasienne, sauf précisé avec * (étude d'une population spécifique rapportée dans la colonne de droite), telle que calculée par le CF Genetic Analysis Consortium en 1994, basée sur l'analyse de 43 849 gènes CFTR de patients atteints.*

Dans la population caucasienne, la mutation la plus fréquente est la mutation $\Delta F508$ (F508del ou Phe508del) : délétion de 3 nucléotides en position 508 du gène aboutissant à la perte d'un acide aminé phénylalanine. 4 autres mutations représentent plus de 1% des malades chacune dans la population caucasienne : G542X, G551D, N1303K, W1282X. Les mutations sont séparées en 6 classes selon le retentissement qu'elles entraînent sur le canal Chlore.

Table 1 Classification of Gene Mutations That Cause Cystic Fibrosis ^{1,2,14}		
Class	Exemplar Mutation	Description
I	G542X	Presence of premature termination codons (PTCs) causes CFTR protein synthesis to be defective or absent.
II	F508del	Impaired processing: misfolded CFTR proteins; defective protein maturation; premature protein degradation; CFTR proteins do not reach apical cell surface.
III	G551D	Disordered regulation: Full-length CFTR proteins reach apical cell surface but are not activated by ATP or cAMP; proteins exhibit abnormal chloride-channel "gating" (i.e., open time is reduced)
IV	R334W	Impaired function: Full-length CFTR proteins reach apical cell surface, but transport of chloride ions is reduced.
V	R117H	Synthesis and surface expression of normal CFTR proteins are reduced because of promoter or splicing abnormalities.
VI	1811+1.6kbA>G	CFTR proteins reach apical cell surface, but C-terminus mutations result in accelerated turnover.
ATP = adenosine triphosphate; cAMP = cyclic adenosine monophosphate; CFTR= cystic fibrosis transmembrane conductance regulator		

From Pettit et al, 2014 (24)

Illustration 2: Classification en 6 groupes des types de mutations

La prévalence des hétérozygotes (porteurs sains), toutes mutations confondues, est estimée à 1/25 dans une population caucasienne, pour une incidence observée de la maladie à la naissance de 1/2500 à 1/3500 dans les pays occidentaux. Scotet et al. (25) rapportent en 2014 une diminution de l'incidence de la mucoviscidose sur 20 ans en Bretagne. La mucoviscidose fait partie du dépistage recommandé du nouveau-né en France (par dosage sanguin de la trypsine immuno-réactive sécrétée par le pancréas).

La pénétrance de la maladie est complète, mais avec une gravité variable, même pour un homozygote $\Delta F508/\Delta F508$.

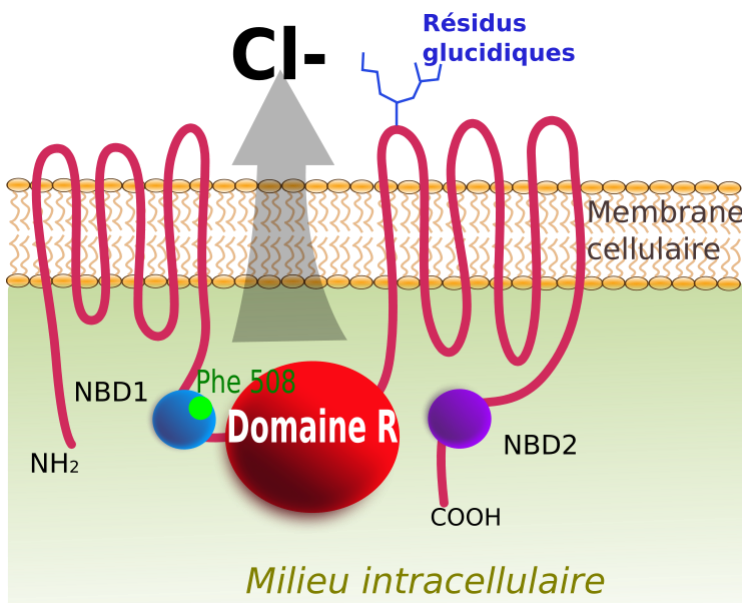


Illustration 3 : le canal CFTR

Le site atteint par la mutation $\Delta F508$ est illustré.

From <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:CFTR.svg?uselang=fr>

La protéine CFTR est un canal transmembranaire présent à la surface des cellules. Elle permet le passage des ions Cl^- et thiocyanate entre les milieux intra- et extra-cellulaires. Elle régule aussi de façon directe ou indirecte d'autres ions (Na^+ ...).

Elle est impliquée dans différents tissus ; dans la mucoviscidose, son dysfonctionnement entraîne :

- au niveau des glandes sudoripares, l'absence d'excrétion des ions chlorure explique la sueur salée
- au niveau de la muqueuse bronchique, la non excrétion d'ions Cl^- , thiocyanate empêche la formation des composés de défense immunitaire à ce niveau

- au niveau du pancréas, des bronches... elle empêche une bonne hydratation du mucus via une moindre sécrétion d'eau associée...

L'espérance de vie de la mucoviscidose est passée de 4 ans dans les années 1950 à plus de 50 aujourd'hui dans certains pays occidentaux (registres canadiens de la mucoviscidose).

II.b.) Marqueurs utilisés pour évaluer les traitements

Des marqueurs variés sont utilisés pour tester l'efficacité de ces traitements (8) :

- le test de la sueur (*sweat test*) (26) : après iontophorèse à la pilocarpine, recueil de la sueur pendant environ 30 min, on dose soit les ions chlorure (en mmol/L Cl^-) par coulométrie ou par potentiométrie, soit les ions sudoraux (en mmol/L d'équivalent NaCl) par mesure de la conductivité.

Les valeurs normales sont : $< 30 \text{ mmol/L Cl}^-$ et $< 50 \text{ mmol/L Eq NaCl}$.

Une concentration d'ions chlorure $> 60 \text{ mmol/L}$ est pathologique (mais peut être liée à d'autres causes que la mucoviscidose).

- le test de la sueur après stimulation β adrénergique (27) : intéressant notamment pour des patients avec des valeurs indéterminées du test de la sueur après stimulation à la pilocarpine (entre 30 et 60 mmol/L Cl^-).

Les glandes sudoripares des patients malades ne vont pas répondre de façon normale à un cocktail β -adrénergique (comparativement à un sujet sain) alors qu'elles vont répondre de façon normale à une stimulation cholinergique, avec un continuum selon le degré de sévérité

de l'atteinte, suggérant que le taux de sécrétion après stimulation est un reflet direct de l'activité de la protéine CFTR dans ce tissu.

On injecte d'abord du carbachol par voie sous-cutanée : ce cholinergique va servir de référence car les glandes vont répondre normalement à ce médicament. Puis on injecte de l'atropine (anticholinergique) pour inhiber l'action du carbachol. Enfin, on administre en sous-cutané un cocktail de drogues β -adrénergiques (dont l'isoprotérénol).

Pour les 2 stimulations, on mesure la sécrétion de sueur par évaporimétrie et on la compare à la sécrétion de base : variation du taux de sécrétion sous isoprotérénol par rapport à celle sous carbachol (Δ isoprotérénol / Δ carbachol), ratio diminué chez les sujets malades.

- les Epreuves Fonctionnelles Respiratoires ou EFR (PFTs ou *Pulmonary Function Tests*) : le VEMS est le Volume Expiratoire Maximal en une Seconde mesuré après une inspiration profonde ; le VR est le Volume gazeux Résiduel dans le poumon après une expiration forcée ; la CVF est le volume d'air obtenu en une expiration forcée après une inspiration maximale (Capacité Vitale Forcée)
- le questionnaire qualité de vie (CFQ-R ou *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised*) : voir exemple ci-dessus. Une augmentation de 4 points ou plus est considérée significative.
- l'Indice de Masse Corporelle ou IMC (BMI ou *Body Masse Index*)
- le nombre d'exacerbations pulmonaires
- les potentiels nasaux (*Nasal Potential Difference* ou NPD) (28) : l'épithélium cilié des voies respiratoires est facilement accessible au niveau de la muqueuse nasale. On place une

électrode à la surface de la muqueuse nasale, et une autre qui va servir de référence dans n'importe quel secteur interstitiel du corps (généralement l'avant-bras). La différence de potentiel entre les milieux intra- et extra-cellulaires est liée à la composition en ions Na^+ et Cl^- , et donc reflète en particulier l'activité de la protéine CFTR.

On bloque la réabsorption de Na^+ avec de l'amiloride, puis on active l'action de la protéine CFTR par exemple avec de l'isoprotérénol.

- l'index de clairance pulmonaire ou ICL (29) (Lung Clearance Index) : plus adapté pour les atteintes peu sévères, car le VEMS n'est pas un marqueur suffisamment sensible pour les atteintes légères ; c'est un reflet des inhomogénéités ventilatoires pulmonaires, il est généralement exprimé en $\text{ICL}_{2,5}$: nombre de cycles respiratoires nécessaires pour qu'il ne reste que 2,5% du gaz traceur initialement utilisé (plus ce chiffre est élevé, moins le poumon est bien ventilé). C'est typiquement un marqueur intéressant dans les populations plus jeunes, sans altération marquée du VEMS (ie, >90%).
- biopsies rectales (ICM ou Intestinal Current Measurements) (30) : mesures de courant de court-circuit (CCC) sur biopsies rectales.

Après préparation digestive, lors d'une rectosigmoïdoscopie souple, en conditions vigiles si possible, on effectue des biopsies rectales qui seront ensuite étudiées ex vivo. La procédure dure environ 15 min. La résistance / conductivité du tissu sont mesurées pour évaluer sa viabilité. Puis grâce à une chambre d'Ussing, on mesure le transport d'ions de part et d'autre de l'épithélium, spontanément et après injection de différents médicaments (comme pour les NPD), ce qui va refléter l'activité de la protéine CFTR.

Domains/scales	Teen/adult		Child		Parent	
	# Items	Example item	# Items	Example item	# Items	Example item
Physical Functioning	8	20. I have to limit vigorous activities, such as running or playing sports	6	4. You were able to run as quickly and as long as others	9	14. My child has trouble recovering after physical effort
Emotional Functioning	5	7. You felt worried	8	10. You felt worried	5	7. Seemed worried
Social Functioning/ School Functioning	6	23. I get together with my friends a lot	7	20. You felt left out	3	28. My child is able to keep up with his/her school work or summer activities
Body Image	3	25. I think I look different from others my age	3	27. You thought you were too thin	3	19. My child feels small compared to other kids the same age
Eating Problems	3	21. I have to force myself to eat	3	15. You had trouble eating	2	17. Mealtimes are a struggle
Treatment Burden	3	15. To what extent do your treatments make your daily life more difficult?	3	16. You had to stop fun activities to do your treatments	3	18. My child's treatments get in the way of his/her activities
Respiratory Symptoms	6	41. Have you been coughing during the day?	4	33. You coughed during the day	6	36. My child coughed during the day
Digestive Symptoms	3	49. Have you had abdominal pain?	1	35. Your stomach hurt	3	41. My child had abdominal pain
Vitality	4	10. You felt energetic			5	12. Seemed energetic
Health Perceptions	3	32. I feel healthy			3	22. My child feels healthy
Weight	1	39. Have you had trouble gaining weight?			1	33. My child has trouble gaining weight
Role Functioning	4	35. How often does CF get in the way of meeting your school, work, or personal goals?				

From https://www.researchgate.net/figure/CFQ-R-scales-and-exemplar-items_tbl1_221743681/download

Illustration 4: exemples d'items utilisés dans le CFQ-R

Une version est remplie par le patient adolescent ou adulte ; elle est différente de celle proposée aux enfants, dont les parents rempliront une autre version. Il est généralement noté sur 100.

II.c.) Nouvelles thérapies de la mucoviscidose

De nouveaux traitements ciblant spécifiquement la protéine CFTR sont commercialisés depuis le début des années 2000.

L'ivacaftor (Kalydeco*, *Vertex pharmaceuticals*, USA) a été approuvé pour la première fois par la FDA (Food and Drug administration) aux USA en 2012.

L'association ivacaftor-lumacaftor (Orkambi*, *Vertex pharmaceuticals*, USA) a été approuvée pour la première fois par la FDA en 2015.

Ces 2 traitements se prennent per os.

L'ivacaftor (VX770) est un potentialisateur du canal CFTR. Il a été autorisé initialement chez les patients de 6 ans et plus avec au moins une mutation G551D, une mutation de classe III (un problème d'ouverture du canal va limiter sa durée d'ouverture), suite à l'essai de phase 3, randomisé en double aveugle de Ramsey et al. (31) . Schématiquement, l'ivacaftor vient se fixer sur le versant intracellulaire du canal CFTR et allonge sa durée d'ouverture. Dans cette étude portant sur 161 patients, le VEMS (Volume Expiratoire Maximal en une Seconde) a augmenté en moyenne de 10,6% chez les patients sous ivacaftor ($p < 0,001$ comparativement au groupe placebo).

D'autres essais (24) ont confirmé l'intérêt de l'ivacaftor seul chez les patients avec au moins un allèle muté G551D, soit environ 2 à 4% des patients. De Boeck et al. (32) ont confirmé l'intérêt de l'ivacaftor dans d'autres mutations de classe III (*gating mutations*).

Cependant, Flume et al (33) ont montré des résultats statistiquement non significatifs sur une population homozygote F508del sur le critère principal d'évaluation qui était le VEMS dans leur étude publiée en 2012 (on rappelle que la mutation F508del est une mutation de classe II : la protéine CFTR n'atteint pas la surface suite à un problème de repliement).

Le lumacaftor (VX809) augmente le transport de la protéine CFTR vers la surface de la cellule, ce qui le rend potentiellement intéressant chez les patients F508del. Il n'est pas utilisé seul, mais en association avec l'ivacaftor. Clancy et al. (34) ont publié en 2012 les résultats de leur essai de phase II, étudiant la tolérance et la pharmacodynamique du lumacaftor sur une population homozygote F508del; dans leurs critères secondaires, ils retrouvaient une diminution significative du test de la sueur à J28 avec les dosages 100 et 200 mg par jour, mais pas d'effet significatif notamment sur le VEMS par rapport au groupe placebo. Des essais de phase II et III ont ensuite étudié l'association lumacaftor + ivacaftor : le lumacaftor augmenterait le transport de la protéine CFTR vers la surface de la cellule et l'ivacaftor maintiendrait le canal en position ouverte de façon prolongée.

En 2014, Boyle et al (2) ont publié un essai de phase 2 sur l'association lumacaftor – ivacaftor sur 188 adultes homozygotes et hétérozygotes pour la mutation F508del, avec un VEMS > 40% (exclusion des patients les plus sévères) : ils observaient des résultats variables sur la concentration en ions chlorure dans la sueur des patients de leurs différentes cohortes, sans différence significative du nombre d'effets indésirables entre les patients traités par bithérapie et ceux sous placebo ; seuls les patients homozygotes F508del avaient une amélioration significative de leur VEMS (critère secondaire, analyse en sous-groupe).

En 2015, Wainwright et al (4) ont partagé leur étude sur l'association lumacaftor – ivacaftor (400/250mg, toutes les 12h, ou 600mg une fois par jour/250mg toutes les 12h) dans 2 essais randomisés contre placebo de phase 3 chez des patients de 12 ans ou plus, homozygotes F508del (TRAFFIC et TRANSPORT), avec un VEMS de base moyen de 61% de la valeur théorique : avec 1108 patients, ils retrouvaient une amélioration du VEMS à 6 mois de +2,6% à +4% ($p < 0,001$ par rapport aux groupes placebo), une diminution du nombre d'exacerbations pulmonaires, une augmentation de l'IMC, des effets indésirables comparables en nombre entre les groupes traités et placebo.

Cette étude retrouvait plus d'arrêts de traitement dans le groupe traité que dans le groupe placebo, pour : insuffisance rénale (4), hémoptysie (3), bronchospasme (2), dyspnée (2), exacerbation pulmonaire (2), rash cutané (2).

Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans le groupe traité étaient une dyspnée et une sensation d'oppression thoracique.

Une cytolysé hépatique sévère, régressive à l'arrêt du traitement, était l'effet indésirable grave le plus redouté dans le groupe traité.

Le profil de tolérance a été étudié plus avant par l'extension dans l'étude PROGRESS publiée en 2017 par Konstan et al (35) : sur la même population (1030 patients, les placebos bénéficiant dorénavant d'un traitement actif), à long terme (2 ans), sous Orkambi*, les effets indésirables les plus fréquents étaient les exacerbations pulmonaires, la toux, l'augmentation des sécrétions bronchiques, une hémoptysie ; le VEMS (en volume) restait stable à 2 ans (ralentissement de la perte en % de la valeur prédite par rapport à un registre de population contrôle).

Une augmentation modérée des pressions artérielles systolique et diastolique a été observée ; et 8% des patients avaient une cytolysé hépatique > 3N.

A noter que seuls 411 patients ont pu être inclus dans l'étude à 2 ans (plus d'un tiers des arrêts de traitement liés à l'absence de disponibilité de la forme commerciale de l'Orkambi* aux USA).

En 2017, Ratjen et al (5) ont publié un essai randomisé de phase 3 chez 206 enfants de 6 à 11 ans homozygotes F508del, testant l'association lumacaftor – ivacaftor (200mg/250mg toutes les 12h) contre placebo pendant 6 mois : la diminution de l'index de clairance pulmonaire (ICL) était statistiquement significative, de même que les critères d'évaluation secondaires (test de la sueur, VEMS).

En 2016 (https://www.has-sante.fr/jcms/c_2656337/fr/orkambi-lumacaftor-/-ivacaftor-correcteur-et-potentialisateur-du-gene-cftr) puis en 2018, l'HAS émet des avis favorables au remboursement d'Orkambi chez les patients homozygotes F508del, respectivement de 12 ans et plus puis entre 6 et 11 ans.

Le coût de ces traitements est un point d'achoppement entre les autorités sanitaires françaises et le laboratoire (*Vertex pharmaceuticals*).

Le même débat a lieu au Royaume-Uni, où le prix du traitement est fixé à £105 000/patient/an par le laboratoire. Aux Etats-Unis, son prix est de \$272 000/patient/an.

Kalydexo* et Orkambi* sont des traitements globalement bien tolérés.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'ivacaftor seul étaient (31) : des céphalées (24%), des douleurs oropharyngées (22%), des infections respiratoires hautes (22%), une congestion nasale (20%), des douleurs abdominales (16%), une nasopharyngite (15%), des diarrhées (13%), un rash cutané (13%), des nausées (12%), des vertiges (9%). Une cytolysé hépatique a été observée chez 6% des patients. Des cataractes juvéniles ont été observées lors d'essais chez les animaux, sans que l'on connaisse un éventuel impact en thérapeutique humaine pour le moment.

Les effets indésirables avec l'association ivacaftor – lumacaftor, en nombre d'événements par patient-année, dans l'étude PROGRESS, le plus souvent rapportés étaient (35) :

- pour 770 patients-année, 1 exacerbation pulmonaire
- une toux (0,5 à 0,8 patient-année)
- une hémoptysie (0,2 à 0,3 patient-année)
- une augmentation des sécrétions bronchiques (0,2 à 0,4 patient-année)

	TRAFFIC or TRANSPORT		PROGRESS	
	Placebo (n=370)	Lumacaftor 400 mg every 12 h/ivacaftor 250 every 12 h (n=369)	Placebo transitioned to lumacaftor 400 mg every 12 h/ivacaftor 250 every 12 h (n=176)	Lumacaftor 400 mg every 12 h/ivacaftor 250 every 12 h (n=340)
Lumacaftor/ivacaftor exposure period (weeks)	0	24	96	96*
Total exposure in patient-years†	180	180	290	570
Adverse events with an incidence of ≥0.20 events per patient-year in any active treatment group				
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	1.647	1.048	1.035	0.980
Cough	1.158	0.834	0.573	0.510
Haemoptysis	0.351	0.344	0.200	0.266
Increased sputum	0.423	0.355	0.207	0.208
Nasopharyngitis	0.253	0.327	0.169	0.194
Headache	0.373	0.400	0.107	0.140
Dyspnoea	0.187	0.327	0.166	0.124
Pyrexia	0.225	0.220	0.152	0.114
Upper respiratory tract infection	0.137	0.265	0.131	0.129
Diarrhoea	0.181	0.327	0.145	0.093
Abnormal respiration	0.143	0.208	0.128	0.077
Nausea	0.170	0.327	0.104	0.072
Fatigue	0.170	0.214	0.090	0.084
Abdominal pain	0.203	0.242	0.066	0.087

*Patients who received lumacaftor/ivacaftor in TRAFFIC or TRANSPORT had up to 120 weeks of exposure to active treatment. †Number of events per patient-year=number of events/total exposure in patient-years. One patient with 48 weeks of exposure duration was defined as 1 patient-year.

Table 2: Treatment-emergent adverse events adjusted for exposure in TRAFFIC or TRANSPORT and PROGRESS (number of events per patient-year)

Illustration 5 : événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude PROGRESS

From Konstan et al., *The Lancet Respiratory Medicine*, 2017

Masson et al (8) ont étudié différents marqueurs biologiques dans une étude prospective chez 41 enfants et jeunes adultes homozygotes F508del sous lumacaftor/ivacaftor. La population que nous avons étudiée dans notre travail IRM est issue de cette étude.

Tous ont eu des EFR et un test de la sueur à M0 et à M6, avec :

- une diminution significative du test de la sueur à M6 : -20 mmol/L
- une augmentation moyenne du VEMS à 6 mois (en % de la valeur prédite pour l'âge) significative (p = 0,003), +5%
- une normalisation du volume résiduel à 6 mois (-26,5%, p = 0,003)

Les patients répondeurs étaient ceux avec une augmentation de 5 points ou plus en % de leur VEMS entre M0 et M6 : 15 au total (bon compromis entre les variations techniques et l'amélioration du ressenti du patient (36)).

Pour les 6 patients ayant un VEMS de base >90%, on a réalisé un LCI_{2,5} tel qu'expliqué plus haut, sans modification statistiquement significative à 6 mois.

Selon accord (car ces tests sont plus invasifs), certains patients ont aussi bénéficié des mesures suivantes :

- test de la sueur après stimulation βadrénergique (9 patients) : différence non significative
- potentiels nasaux (NPD : 21 patients, activité de la protéine CFTR à M6 mesurée à 20% de l'activité normale, différence non significative par rapport à M0)
- mesures de courant de court-circuit sur biopsies rectales (ICM : 12 patients, activité de la protéine CFTR à M6 mesurée à 15% de l'activité normale, amélioration significative).

De façon intéressante, les concentrations sériques (à H4 et résiduelles juste avant la prise suivante, liées aux variations individuelles de pharmacodynamique, notamment du cytochrome P450 impliqué dans le métabolisme de ces médicaments) de lumacaftor, ivacaftor et leurs métabolites, n'étaient pas corrélées à l'amélioration du VEMS.

Au total, les modulateurs CFTR apparaissent très prometteurs dans le traitement de la mucoviscidose avec certains patients montrant des améliorations rapides et spectaculaires.

Cependant, le coût élevé du traitement, la réponse variable en fonction des individus et l'existence d'effets secondaires potentiellement graves, rendent nécessaire la définition de critères d'efficacité et des méthodes de suivi rapprochés.

II.d.) Scanner thoracique dans la mucoviscidose – scores

Le scanner thoracique a permis l'implémentation de scores TDM évaluant l'atteinte pulmonaire dans la mucoviscidose (20,21,37).

Le score scannographique de Helbich-Bhalla est dérivé du score initialement proposé en scanner par Bhalla en 1991 (38) – il succède aux scores utilisés précédemment en radiographie standard. A l'époque, on réalise des coupes de 1,5 mm d'épaisseur tous les 10 mm, en évaluant par segment les éléments suivants : dilatation des bronches, épaississement péri-bronchique, impactions mucoïdes, abcès ou sacculations, emphysème, consolidation ou atélectasie, pour un score total maximal de 25.

En 1999 dans *Radiology*, Helbich et al (37) ajoutent aux éléments précédents l'aspect en mosaïque, pour un total de 27 points.

Sur une relativement large population (117 patients), avec une gravité clinique variable, de 3 mois à 32 ans (âge moyen 12 ans), ils retrouvent des bronchectasies dans 80% des cas, un épaississement des parois bronchiques dans 76%, un aspect en mosaïque dans 64%, des impactions mucoïdes dans 51%, des consolidations / atélectasies dans 30% des cas. De l'emphysème, des sacculations, des bulles étaient rapportés dans 25 / 20 / 13% des cas respectivement.

TABLE 1
Criteria of Cystic Fibrosis CT Scoring System

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

* Numbers are the number of bronchopulmonary segments.

† NA = not applicable.

Illustration 6 : éléments du score de Helbich-Bhalla

From Helbich et al., *Radiology*, 1999 (37)

De façon intéressante (et logique puisque c'est un reflet de l'atteinte des petites voies aériennes), ils rapportent que dans le groupe 0-5 ans (20 enfants), le moins sévère cliniquement, l'atteinte prédominante est l'aspect en mosaïque (50%), puis les dilatations des bronches (45%), puis l'épaississement des parois bronchiques (45%).

Après 17 ans, 100% de leurs patients présentent des bronchectasies – entre 6 et 16 ans, 80% de leurs patients.

Ils corréleront les scores scannographiques et les EFR : les scores scannographiques sont corrélés ($p=0,001$) aux EFR, et ils corréleront mieux avec le VEMS qu'avec le VR.

CT Finding	FVC	FEV ₁	MEF50	MEF25	Residual Volume
Severity of bronchiectasis	-0.54	-0.60	-0.61	-0.62	0.42
Severity of peribronchial wall thickening	-0.48	-0.47	-0.43	-0.40	0.31*
Extent of bronchiectasis	-0.47	-0.57	-0.59	-0.59	0.40
Extent of mucous plugging	-0.46	-0.50	-0.50	-0.52	0.25†
Sacculations	-0.49	-0.50	-0.51	-0.55	0.51
Generations of bronchi	-0.52	-0.60	-0.58	-0.57	0.35*
Bullae	-0.38	-0.39	-0.37	-0.44	0.38
Emphysema	-0.37	-0.42	-0.42	-0.51	0.25
Mosaic perfusion	-0.40	-0.45	-0.40	-0.44	0.39
Collapse	-0.39	-0.39†	-0.36	-0.36	0.23†
Overall CT score	-0.62	-0.70	-0.69	-0.71	0.52

Note.—FEV₁ = forced expiratory volume in the first second, FVC = forced vital capacity, MEF25 = maximum expiratory flow at 25% of vital capacity, MEF50 = maximum expiratory flow at 50% of vital capacity, TLC = total lung capacity.
For all data, $p = .001$.
* $p < .01$.
† $p < .05$.

Illustration 7 : coefficients de corrélation de Spearman entre scanner et EFR

From Helbich et al., *Radiology*, 1999 (37)

En 2004, Brody et al (20) proposent un score ramené à 100, par lobe cette fois-ci (avec culmen et lingula comme lobes, donc 6 au total), évaluant l'étendue et la sévérité des dilatations des bronches, l'épaississement des parois bronchiques, les impactions mucoïdes, et le trappage sur les coupes en expiration.

Ils retrouvent une reproductibilité interobservateur de 83% pour les dilatations des bronches, 93% pour les impactions mucoïdes, 82% pour le trappage.

Sur une population jeune (60 enfants de 6 à 10 ans), avec une atteinte peu sévère, ils retrouvent un trappage dans 63% des cas, des bronchectasies dans 35%, et des impactions mucoïdes dans 15% des cas.

Chez les patients avec un VEMS $\geq 85\%$, ils ne retrouvent pas de corrélation scanner – EFR : le scanner retrouvait des anomalies chez 28 / 37 patients, suggérant encore une fois que les anomalies scanographiques sont plus précoces que les anomalies EFR.

En revanche chez les patients avec un VEMS < 85%, ils retrouvent une corrélation significative entre VEMS et scanner.

Table 1. HRCT scoring system

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

Illustration 8 : Éléments du score de Brody

From Brody et al, J Ped 2004 (20)

Le CF-CT est un score dérivé du score de Brody.

Le PRAGMA-CF (*Perth Rotterdam Annotated Grid Morphometric Analysis for CF*) (39) est un score évaluant sur 10 coupes axiales auxquelles on superpose une grille de notation : dilatation des bronches, impactions mucoïdes, épaissement des parois bronchiques, trappage, qui se veut plus

quantitatif, et plus subtil pour les atteintes débutantes, en particulier chez le jeune enfant, mais sous anesthésie générale pour maîtriser les paramètres ventilatoires.

Le scanner thoracique est devenu le gold standard pour l'évaluation morphologique en particulier des bronchectasies dans la mucoviscidose depuis les années 2000 (9) .

Un protocole avec des constantes adaptées, une bonne préparation du patient permet de réaliser un scanner thoracique tous les 2 ans qui expose l'enfant à environ 1/3 de l'irradiation naturelle annuelle.

II.e.) Avancées techniques en scanner et limitations des doses

Le scanner est un examen irradiant :

- en 2012, Pearce et al (11), sur une analyse rétrospective chez plus de 176 000 patients ayant passé au moins un scanner avant 22 ans entre 1985 et 2002 (scanner cérébral dans 64% des cas), retrouvent un surrisque relatif statistiquement significatif de leucémie de 0,03/Gy et un surrisque relatif de tumeur du système nerveux central de 0,023/Gy. Pour des doses mesurées relativement élevées, ils retrouvent un risque relatif d'environ 3 de développer une leucémie (>30 mGy) ou une tumeur cérébrale (>50 mGy).
- en 2016, de Gonzalez et al (10) corrigent certains biais de l'étude initiale mais maintiennent un surrisque dose-dépendant de leucémie et tumeurs cérébrales après scanner.

En imagerie adulte et pédiatrique, des niveaux de référence diagnostique sont mis en place (40) – adaptés à la taille ou au poids du patient en pédiatrie.

Tableau 5 : NRD pour les examens en scanographie pédiatrique						
EXAMEN	POIDS 10 kg		POIDS 20 kg		POIDS 30 kg	
	IDSV (mGy)	PDL (mGy.cm)	IDSV (mGy)	PDL (mGy.cm)	IDSV (mGy)	PDL (mGy.cm)
Encéphale	30	420	40	600	50	900
Massif facial	25	200	25	275	25	300
Rochers	45	160	70	280	85	340
Thorax	3	30	4	65	5	140
Abdomen-pelvis	4	80	5	120	7	245

Illustration 9 : Niveaux de référence diagnostiques en scanner pédiatrique.

From <https://nrd.irs.fr/radiologie>

En France les niveaux de référence diagnostique (NRD) sont fixés par l'IRSN (Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire).

IDSV = Indice de Dose Scanographique du Volume = $CTDI_V$ = Computed Tomography Dose Index *Volume*

PDL = Produit Dose Longueur

Plusieurs avancées technologiques ont permis une diminution des doses en imagerie, particulièrement pédiatrique :

- la reconstruction itérative (41,42) : c'est une technique utilisée en pratique depuis les années 2010. Elle permet une réduction du bruit grâce à des calculs post-acquisition. Elle succède à la rétroprojection filtrée : l'atténuation produite par l'épaisseur de tissu traversé est rétroprojetée (« épandage ») de façon homogène sur tous les voxels traversés. Puis un calcul mathématique (la transformée de Radon) va peaufiner la valeur de chaque

voxel, mais par exemple sans prendre en compte la valeur des voxels adjacents, certains artéfacts (durcissement du faisceau par exemple) donnant une image plus bruitée.

En reconstruction itérative (*ASIR* puis *Veo* pour GE, *IRIS* pour Siemens, *iDose4* pour Phillips, *AIDR* pour Toshiba...), les données brutes sont recalculées pour prendre en compte notamment les artéfacts etc, et/ou les données images obtenues sont comparées à un « modèle de bruit ».

On peut donc réduire la dose en amont tout en ayant au moins le même rapport signal sur bruit sur l'image obtenue au final par rapport à de la rétroprojection filtrée (41). Dans cette étude de 2012, le CTDI volume / DLP / dose efficace calculée moyens étaient respectivement (tension fixe à 100 kV, mais intensité du tube variable):

- scanner dose « standard » : 1,84 mGy / 63,5 mGy.cm / 1,6 mSv
- scanner réduction de dose modérée : 0,78 mGy / 25,7 mGy.cm / 0,6 mSv
- scanner dose minimale (intensité du tube fixe à 10 mA): 0,14 / 4,57 / 0,11 mSv (mais moins bonne visibilité des structures distales dans ce groupe par rapport au scanner « standard »)

- les constantes adaptées au patient : de façon automatique (en particulier modulation de l'intensité, et diminution de la tension) = Automatic Exposure Control, le tube va adapter ses constantes en fonction de l'atténuation du patient, ou manuelle
- le scanner bi-source mono-énergie (43): permet d'augmenter le pitch (scanner mono-source : pitch < 1,5 ; scanner bi-source : pitch à 2 ou 3) et de diminuer le temps d'acquisition (moins d'artéfacts de mouvements). Sur 499 scanners thoraciques (80 kV, pitch 2 ou 3, intensité 30 à 90 mAs selon le poids de l'enfant), âge moyen 5 ans, Remy et al (43) obtiennent un CTDI_{vol} moyen de 0,83 mGy, et un DLP (sur fantôme 32 cm) de 21,4 mGy.cm .

Sur les machines plus récentes, on peut également ajouter une filtration spectrale qui retire les photons de basse énergie produits par la source (ils contribuent peu à l'imagerie mais participent à la dose).

- le scanner ultra low-dose : n'est pas adapté à la recherche d'anomalies fines (44) (typiquement dilatation des bronches distales, épaississement des parois bronchiques)

II.f.) IRM thoracique dans la mucoviscidose – scores

Le scanner thoracique a comme avantages sa disponibilité, son (relativement) faible coût, sa facilité de réalisation, sa rapidité, mais expose le patient à des rayonnements ionisants.

L'IRM thoracique morphologique a comme avantages l'absence d'irradiation, une bonne reproductibilité de la visualisation des anomalies parenchymateuses comparativement au scanner, la possibilité d'utiliser 2 pondérations différentes, et comme inconvénients (45) des protocoles non homogènes, un temps d'acquisition plus long, une moins bonne disponibilité...

Dès 2007, Puderbach et al (46) comparent les performances de l'IRM thoracique (1 seule séquence : T2 HASTE – Half Fourier Single shot Turbo spin Echo, il s'agit d'une séquence à TE long, donc très pondérée T2) au scanner, sur 31 patients atteints de mucoviscidose, âge moyen 17 ans : ils retrouvent une bonne concordance entre le score d'Helbich-Bhalla (modifié, sans l'aspect en mosaïque par exemple, qu'ils jugent impossible à évaluer avec cette séquence) obtenu en IRM et celui obtenu au scanner (coefficient de corrélation de Pearson 0,80, $p < 0,0001$).

Le coefficient de corrélation des sous-scores « dilatation des bronches » et « impactions mucoïdes » est moins bon aux bases qu'aux apex, du fait de la proximité du cœur et du diaphragme : malgré les triggers ECG +/- respiratoire (lorsque l'acquisition en apnée n'était pas possible), des artéfacts de mouvements rendent plus difficile l'analyse des anomalies subtiles.

Eichinger et al (13) proposent en 2012 un score IRM pour l'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose, composé d'une partie morphologique (évaluée par une séquence T2 HASTE) et d'une partie fonctionnelle (perfusion T1 4D après injection). Chaque lobe (la lingula comptant comme un lobe) est évalué séparément pour les atteintes suivantes : dilatation des bronches et épaissement des parois bronchiques (1 seul item pour les 2 atteintes), impactions mucoïdes, abcès/sacculations, consolidation, et la perfusion en mosaïque après injection, pour un total sur 72.

Le coefficient de corrélation inter-observateurs (2 radiologues expérimentés) (ICC = Coefficient de Corrélation Intraclasse) était bon sur 35 patients de 0,5 à 42 ans, âge moyen 15,3 ans, (ICC = 0,97, IC95% = ???).

En 2018, Schaefer et al (47) ont évalué le CT-CF score adapté en IRM (on rappelle que le CT-CF score est issu lui-même du score de Brody) sur 61 patients atteints de mucoviscidose, âge moyen 13 ans : ils retrouvent un excellent ICC (0,92 ; IC_{95%} 0,80-0,96), et une excellente corrélation du score global au VEMS (-0,62 ; $p < 0,05$) ; ils regroupent en un item dilatations des bronches et épaissement des parois bronchiques.

En 2014, Sileo et al (14) comparent scanner haute résolution et IRM thoracique sans injection, ainsi que les performances de différents scores sur 17 patients mucoviscidose (âge médian 12,7 ans). Ils retrouvent une très bonne corrélation inter-observateur pour les scores IRM (Helbich-Bhalla ICC =

0,68 et score morphologique de Eichinger ICC = 0,84) ainsi qu'entre scanner et IRM (score de Helbich-Bhalla ICC = 0,78).

En 2017, Scholz et al. (48) comparent eux aussi séparément différentes séquences IRM à une acquisition scanner chez 28 patients de plus de 18 ans, en utilisant les scores de Helbich-Bhalla et de Eichinger et trouvent la meilleure concordance scanner – IRM pour la séquence T2 PROPELLER (PROPELLER = Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction) sans saturation du signal de la graisse.

Jusque récemment, du fait de la moindre résolution spatiale de l'IRM comparativement au scanner, les scores IRM ne distinguaient pas l'épaississement des parois bronchiques de la dilatation des bronches, qui étaient regroupés en un seul et même item.

Dans notre étude nous avons évalué séparément les items dilatation des bronches et épaississement des parois bronchiques du fait de la meilleure résolution spatiale de la séquence ZTE.

En effet, leur implication clinique est différente :

- les dilatations des bronches sont considérées comme irréversibles
- l'épaississement des parois bronchiques signe un phénomène inflammatoire, et représente une cible thérapeutique potentielle

Par ailleurs, nous n'avons pas évalué l'item abcès/sacculations séparément car il n'était rapporté que dans un examen chez Eichinger et al (13); néanmoins nous devons rapporter les observations particulières telles que épanchement pleural, suspicion d'ABPA... dans une colonne « special findings ».

Nous n'avons pas non plus évalué les items « emphysème / bulles », tout comme l'équipe d'Heidelberg, car ces items n'étaient jamais rapportés dans leur évaluation IRM sur une population pédiatrique du score de Helbich-Bhalla (initialement développé au scanner). Les lésions d'emphysème ne faisant pas parties des lésions habituellement décrites dans la mucoviscidose et les lésions « bulleuses » étant dans cette pathologie, liées à des bronchectasies kystiques qui étaient évaluées dans notre étude par les scores pondérés de bronchectasies (intégrant l'extension et les diamètre des bronchectasies par rapport aux vaisseaux pulmonaire adjacents).

Enfin, l'aspect en mosaïque était davantage décrit sur des IRM injectées et le plus souvent pas sur les séquences morphologiques seules, alors que c'est un marqueur de l'atteinte des voies aériennes distales, donc précoce, dans la mucoviscidose.

Failo et al (49) avaient déjà décrit des zones d'aspect hétérogène en 2009, qu'ils supposaient liées à du trappage, sur des séquences SSFP (SSFP = Steady State Free Precession) à TE court en fin d'expiration, comparativement aux mêmes images en inspiration. La corrélation de leur sous-score « trappage » IRM avec celui d'un scanner réalisé à un an d'intervalle était seulement modéré, $r = 0,39$.

En 2014, Sileo et al (14) étudiaient l'aspect en mosaïque sur des séquences T2 avec gating respiratoire ; en 2015 Ciet et al (15) retrouvent une corrélation modérée de 0,46 pour la détection du trappage sur une séquence T2 PROPELLER en fin d'expiration comparativement au scanner pris comme gold standard.

En 2016, Tepper et al (50) ont comparé sur 57 enfants de 5 à 18 ans la corrélation du trappage entre IRM et scanner, sur des examens réalisés à un an d'intervalle : en utilisant des séquences pondérées T2, ils retrouvent une corrélation TDM – IRM intraobservateur de $r = 0,33$, $p = 0,014$, donc modérée.

En 2018, Leutz et al (51) comparent l'aspect en mosaïque sur des séquences T2 HASTE en inspiration versus perfusion IRM 4D (considérée comme le gold-standard) chez 50 enfants sédatisés de moins de 6 ans : en scorant par lobe soit un aspect normal, soit une mosaïque atteignant moins de 50% du lobe, soit > 50% du lobe, ils retrouvent un accord inter-méthode modéré ($K = 0,58$, $IC_{95\%} 0,45-0,72$), et une bonne corrélation interobservateur $K = 0,71$ ($IC_{95\%} 0,62-0,79$). Néanmoins, cette étude (51) a été menée sur des enfants en bas âge, chez qui la densité du parenchyme pulmonaire est plus élevée que pour la population que nous avons étudiée.

En 2018, Schaefer et al (47) évaluent aussi l'aspect en mosaïque en comparant des images à TE court réalisées en inspiration puis en expiration.

Bien que ces corrélations T2 – IRM de perfusion ou T2 – TDM ne soient que modérées pour l'aspect en mosaïque, elles suggèrent que l'on peut voir la mosaïque sur des séquences morphologiques.

L'aspect hypodense en scanner – hypointense en T2 HASTE – hypoperfusé en T1 après injection est dû à 2 phénomènes, intriqués :

- une diminution de la ventilation entraîne une vasoconstriction artérielle pulmonaire
- un « trappage » de l'air.

Cette atteinte est particulièrement intéressante car précoce et potentiellement réversible.

Dans notre étude, la population est âgée de plus de 12 ans, mais l'équipe de Heidelberg a publié plusieurs articles sur des enfants en bas âge (52,53), utilisant des séquences sans puis après injection, toutes en respiration libre, après sédation.

II.g.) Séquences IRM à Temps d'Echo court / ultra-court ou nul

Du fait de sa faible densité en protons, du bas rapport signal / bruit, et de la décroissance rapide du signal ($T2^* \approx 0,5-3$ ms) liée aux artéfacts de susceptibilité magnétique (en raison des nombreuses interfaces air/tissu créant des inhomogénéités locales de champ magnétique), des mouvements diaphragmatiques et cardiaques, l'IRM pulmonaire est un challenge technique.

Les séquences UTE (Ultra-short Echo Time) puis ZTE (Zero Echo Time) visent à contrecarrer cette décroissance rapide du signal (17) : avec un TE nul, le signal n'a pas le temps de décroître.

La séquence ZTE (*GE Healthcare*, Milwaukee, WI, USA) utilise un encodage en fréquence (le codage en fréquence est responsable de la résolution spatiale) radial, du centre vers la périphérie de l'espace k , immédiatement après la création du signal (TE nul) pour obtenir une acquisition isotropique.

Le recueil du signal dans l'espace k est en fait lancé avant même l'impulsion radiofréquence excitatrice (54), permettant d'avoir un TE nul (c'est la différence principale avec les séquences UTE, où le recueil du signal est lancé immédiatement après l'impulsion radiofréquence). Cette excitation doit couvrir toutes les fréquences de Larmor de la coupe étudiée (donc requiert une bande passante à l'émission large). Pour la séquence ZTE, c'est un pulse d'impulsion « dur » (hard Radio-Frequency pulse) qui est utilisé pour couvrir toutes ces fréquences.

Immédiatement après l'excitation par radiofréquence, il faut que le transducteur passe du mode « émission » au mode « réception ». Cela crée forcément un temps mort (très court) pendant lequel quelques fréquences centrales de l'espace k ne seront pas échantillonnées, faisant perdre en

résolution spatiale. Un suréchantillonnage et une reconstruction mathématique algébrique sont effectuées pour obtenir ces valeurs manquantes du centre de l'espace k .

A noter que cette séquence est silencieuse (54) .

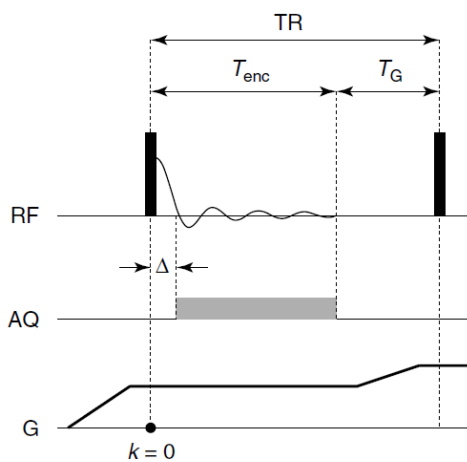


Illustration 10 : Schéma d'acquisition des données dans l'espace k

From Weiger et Pruessman, *eMagRes*, 2012 (54)

RF = pulse radiofréquence, avec décroissance rapide du signal.

AQ = acquisition. Δ = temps mort. T_{enc} = Temps d'encodage.

T_G = Temps d'ajustement du gradient pour la prochaine projection

dans l'espace k .

TR = Temps de Répétition (ici $TR = T_{enc} + T_G$)

$k = 0$: centre de l'espace k

Un niveau de gradient (G) correspond à une direction dans l'espace k ; pour encoder dans une autre direction, on change de niveau de gradient ; et on impulse une nouvelle onde RF excitatrice courte, puis on recueille le signal ; et on répète cette opération dans toutes les directions de l'espace k .

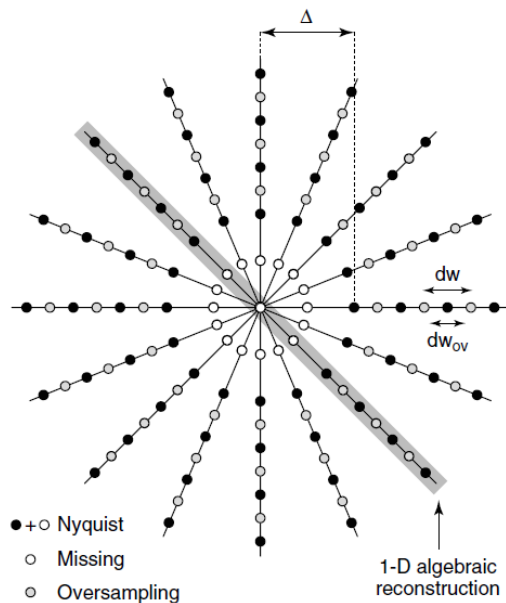


Illustration 11 : Données obtenues dans le plan de Fourier (espace k)

From Weiger et Pruessman, *eMagRes*, 2012 (54)

Acquisition radiale de l'espace k tel qu'expliqué dans l'illustration 9.

Du fait du temps mort Δ au début de chaque acquisition, les valeurs centrales de l'espace k sont des données manquantes (points blancs). Les points noirs sont les valeurs obtenues après l'excitation par radiofréquence. Les points gris sont obtenus en faisant un

suréchantillonnage.

Après calcul algébrique qui prend en compte la valeur des points noirs et celle des points gris, on recalcule la valeur des données manquantes (points blancs).

Les séquences peuvent se faire en respiration libre sans ou avec asservissement au cycle respiratoire (gating ou trigger respiratoire - via une ceinture abdominale ou un navigateur) ou se faire en apnée. Pour limiter les artéfacts, on va généralement reconstruire l'image au même moment du cycle respiratoire, en utilisant les données acquises sur plusieurs cycles respiratoires, typiquement en fin d'expiration (prospectivement le plus souvent, mais un gating rétrospectif est également possible permettant de reconstruire des images à différents temps du cycle respiratoire, au prix d'une acquisition plus longue).

En 2015 Gibiino et al. (17) avaient comparé différentes techniques d'asservissement au cycle respiratoire chez 4 volontaires sains : ils avaient montré que quelle que soit la technique utilisée, ils obtenaient des images de qualité satisfaisante.

Ils avaient également étudié différentes valeurs de bandes passantes de réception : selon eux le meilleur compromis entre résolution spatiale (quand la bande passante augmente, la résolution augmente), rapport signal/bruit (quand la bande passante diminue, le rapport signal sur bruit augmente) et temps d'acquisition (quand la bande passante augmente, le temps d'acquisition diminue) était de 62,5 kHz.

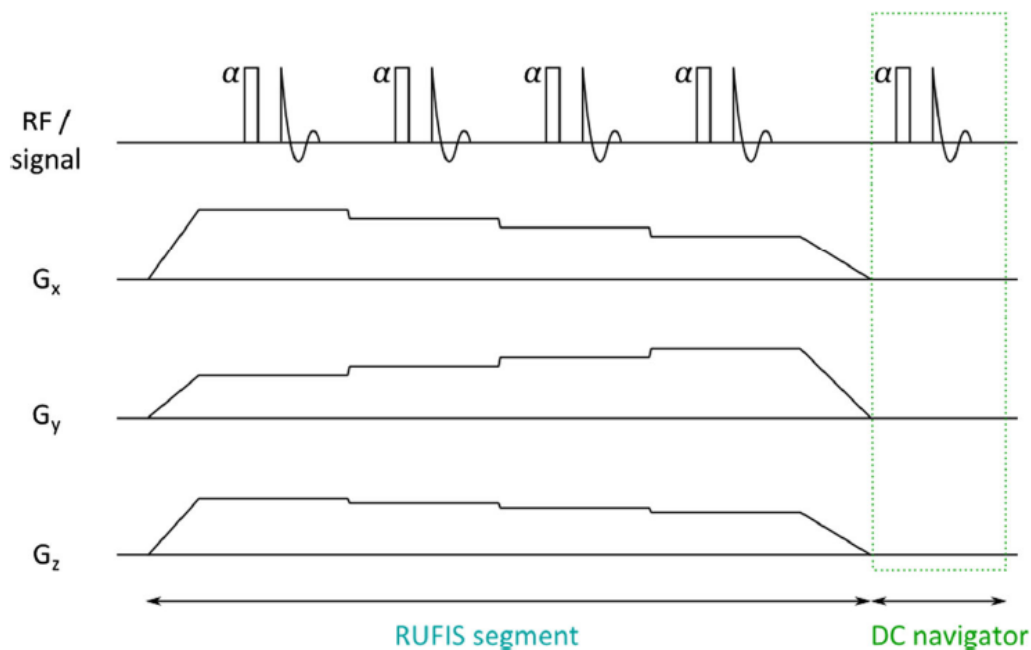


Illustration 12 : Séquence d'impulsions de la séquence ZTE

From Gibiino et al., *Magn Reson Mater Phy* 2015 (17)

α représente l'angle de bascule ; G_x , G_y , G_z , les gradients appliqués sur les axes $[Ox]$, $[Oy]$, $[Oz]$; on réalise plusieurs bascules avant de réaliser l'acquisition (ici avec un navigateur respiratoire - DC navigator - pour une acquisition prospective).

Dournes et al (16) ont comparé, en 2016, les scores de Helbich-Bhalla (en séparant épaissement des parois bronchiques des dilatations des bronches, et en évaluant l'aspect en mosaïque) obtenus avec des séquences IRM conventionnelles (T1 ou T2) versus une séquence à TE ultra-court (PETRA = Pointwise Encoding Time Reduction with radial Acquisition, *Siemens Healthcare*, Erlangen, Germany) par rapport au TDM pris comme gold-standard, sur 30 patients avec mucoviscidose : la concordance IRM – TDM était meilleure avec la séquence à TE ultra-court qu'avec les séquences conventionnelles (0,83 pour PETRA - TDM, 0,51 pour T1 sans injection - TDM, 0,49 pour T2 - TDM). La reproductibilité intra- et inter- observateur était également meilleure avec la séquence à TE ultracourt qu'avec les séquences conventionnelles.

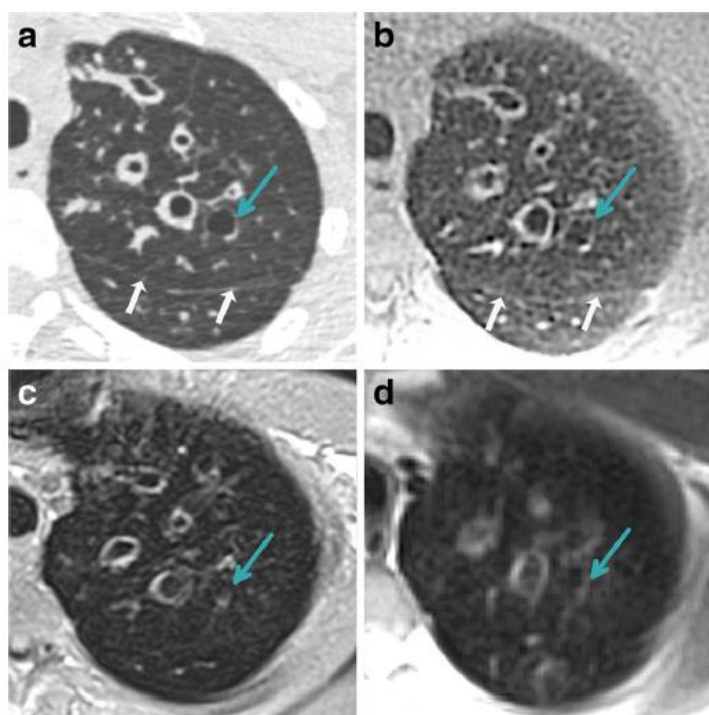


Illustration 13: Coupes axiales du LSD en TDM (a), PETRA (b), T1 (c), T2 (d)

From Dournes et al, *Eur Radiol*, 2016 (16)

La flèche bleu-vert montre une dilatation de bronche sans épaissement des parois bronchiques ; les flèches blanches montrent la scissure

En 2018, une équipe coréenne, Bae et al (55), a comparé la qualité et la capacité à détecter des nodules et micro-nodules des séquences ZTE et UTE.

Sur 20 patients, la séquence ZTE a produit des images de meilleure qualité que la séquence UTE, que ce soit par une évaluation objective (meilleur rapport signal sur bruit, meilleur rapport contraste sur

bruit, meilleure détectabilité des nodules infra-centimétriques comparativement à un scanner de référence), ou subjective (échelle sur 5 points).

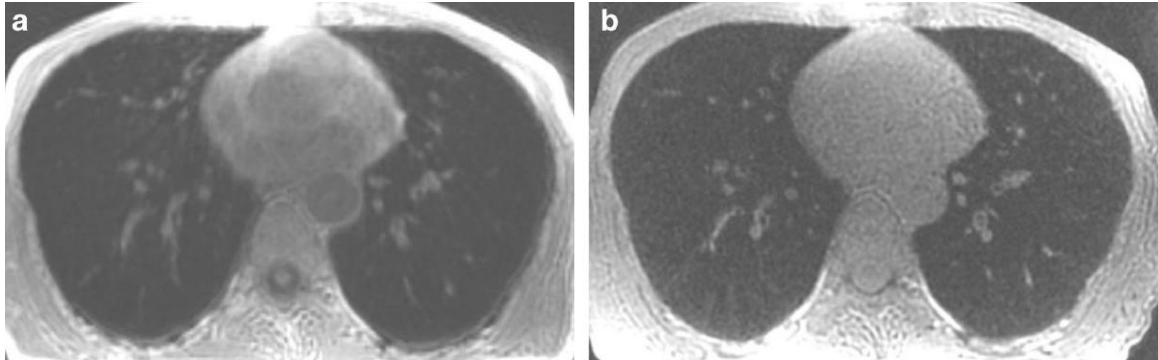


Illustration 14: Exemple d'images UTE et ZTE

From Bae et al, Eur Radiol, 2019 (55)

Coupes axiales au niveau des lobes inférieurs : séquences UTE (image a) et ZTE (image b).

Meilleure résolution spatiale de la séquence ZTE (b) : par exemple meilleure visualisation des vaisseaux et des bronches distales.

UTE : TR court, TE court => contraste T1 ; ZTE : TR long, TE ultra-court => contraste en densité de protons

II.h.) Techniques non utilisées : IRM de perfusion, IRM avec Helium polarisé

Les scores IRM proposent fréquemment un score morphologique et un score de perfusion, grâce à des séquences T1 après injection intra-veineuse de produit de contraste gadoliné.

Sur une population d'âge pré-scolaire, Wielpütz et al (52) ont retrouvé 85% d'anomalies régionales de perfusion, probablement en rapport avec une vasoconstriction artérielle pulmonaire hypoxique

(de même que, comme cité plus haut, on visualise un aspect en mosaïque sur les coupes expiratoires du scanner avant l'apparition d'anomalies aux EFR).

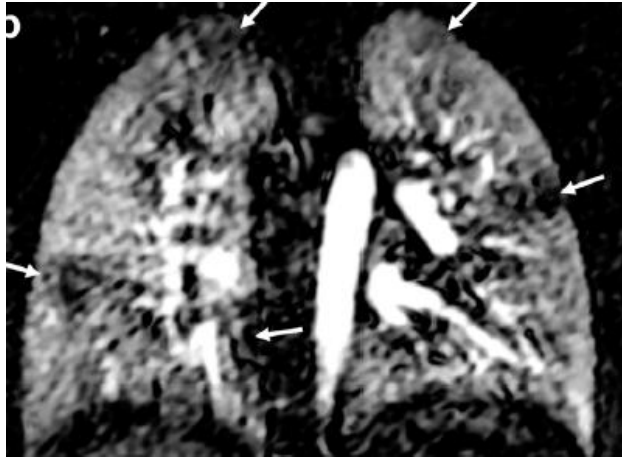


Illustration 15: Déficits de perfusion

From Amaxopoulou et al, *Pediatr Radiol*, 2018 (56)

Séquence TRICKS (Time Resolved Imaging of Contrast KineticS, GE) : IRM de perfusion, image de soustraction (injectée au pic de perfusion – image native), montrant des déficits de perfusion (flèches blanches). Vue coronale. Patiente de 15 ans atteinte de mucoviscidose.

Bien que l'intérêt des séquences injectées soit certain pour détecter des troubles perfusionnels, nous avons choisi de ne pas les réaliser du fait du débat actuel sur les dépôts de gadolinium notamment au niveau cérébral (57–59).

Dans *Radiology* en 2014, Kanda et al (57) rapportent une corrélation entre le nombre d'injections de produits de contraste gadolinés et l'aspect spontanément hyperT1 des noyaux dentelés et du pallidum (Magnevist* ou Omniscan*, respectivement ionique linéaire et non ionique linéaire).

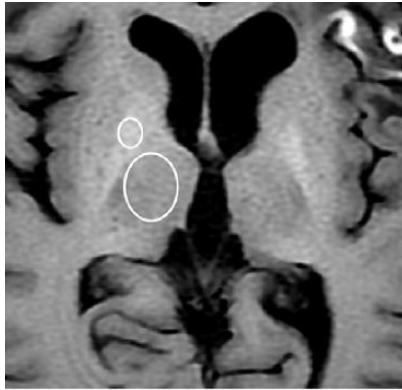
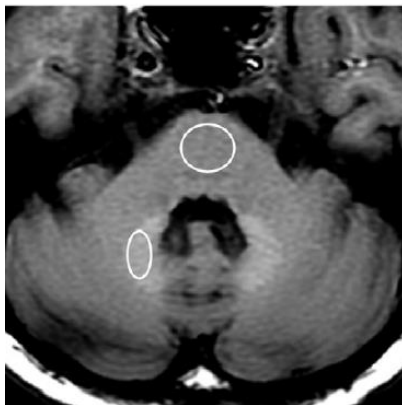


Illustration 16: Hypersignaux T1 spontanés

From Kanda et al, Radiology, 2014 (57)

Femme de 45 ans, antécédent de tumeur gliale et de multiples injections de produits de contraste.

a.



Haut : coupe axiale T1 passant par le globus pallidum en hypersignal T1 spontané (petite ROI)

Bas : coupe axiale T1 passant par le pont et les noyaux dentelés en hypersignal (ROI ovale)

De principe similaire à la scintigraphie pulmonaire, on peut faire inhaler un gaz noble polarisé (le plus souvent de l'Hélium ^3He , ou du Xénon ^{129}Xe) (60) pour identifier les zones hypoventilées ("ventilation defects"). Ceci est particulièrement intéressant chez les patients avec un VEMS peu altéré et/ou les enfants trop jeunes pour coopérer aux EFR. Du fait des contraintes techniques et du prix de ces gaz rares, ces techniques ne sont pas utilisées en pratique courante.

Cartographie T1 et effet paramagnétique de l'oxygène (61): le patient va respirer du dioxygène pur pendant quelques minutes; du fait de l'effet paramagnétique de l' O_2 , le T1 des tissus va baisser. Chez

un sujet sain, le T1 va être homogène sur tout le champ pulmonaire, chuter de façon homogène sous oxygène à haute concentration, puis retrouver après quelques cycles respiratoires sa valeur normale en air ambiant. Ceci permet de réaliser des cartographies T1 (sous air ambiant, sous O₂, puis à nouveau sous air ambiant) pour détecter les zones mal ventilées.

III. Matériel et méthodes

III.a.) Patients

Les patients inclus dans notre étude constituent un sous-groupe d'une étude prospective (8) étudiant les biomarqueurs sous traitement par lumacaftor/ivacaftor (Orkambi*).

Cette étude a été approuvée par un comité d'éthique (Comité d'Ethique Ile de France II), et tous les adultes, ou un parent / représentant légal pour les mineurs, ont donné leur accord écrit.

L'inclusion dans l'étude IRM était proposée à tous les patients de l'étude, et la participation se faisait sur la base du volontariat.

Les adolescents (>12 ans à l'inclusion) et les jeunes adultes inclus étaient tous suivis dans le centre de référence pédiatrique pour la mucoviscidose (CRCM = Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose) de l'hôpital Necker - Enfants Malades (NEM). Différents marqueurs étaient évalués à l'initiation du traitement par Orkambi* (M0) et après 6 mois de traitement (M6).

Tous les patients étaient homozygotes pour la mutation F508 del (F508del/F508del), avec un test de la sueur > 60 mmol/L.

Les critères d'exclusion pour notre étude étaient :

- contre-indications à la réalisation d'une IRM (claustrophobie, implants cochléaires, pacemaker, corps étranger métallique quelle que soit sa localisation, nécessité d'une sédation ou d'une anesthésie générale pour la réalisation de l'examen)
- les autres critères d'exclusion sont ceux de l'étude clinique.

N'ont été inclus dans l'étude IRM que les patients ayant pu réaliser au moins une IRM (à M0 et/ou M6) avec un protocole complet incluant la séquence ZTE.

III.b.) Techniques IRM

Les examens IRM ont été faits sur une machine 1.5 T (Teslas) (MR450w GEM, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA).

Les patients étaient en decubitus dorsal avec une ceinture abdominale pour pouvoir faire un gating respiratoire. Une combinaison d'antennes (antérieure à 16 canaux et postérieure à 40 canaux) a été choisie pour avoir la plus petite configuration possible tout en couvrant la totalité du champ de vue (FOV = Field Of View) (pour limiter les artéfacts de repliement).

Le protocole n'incluait ni injection de produit de contraste gadoliné, ni inhalation de gaz hyperpolarisés. Les séquences réalisées étaient (**tableau 1**):

- séquence 3D ZTE (coupes natives: axiales): acquisition tridimensionnelle radiale, temps d'écho nul, sans imagerie parallèle (17,54)
- séquence T2 bidimensionnelle PROPELLER (PROPELLER = Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction) avec FS (Saturation du signal de la graisse)

Paramètres										
Séquences	Orientation de la coupe	Respiration libre?		TR (ms)	TE (ms)	Angle de bascule (°)	FOV (cm)	Bande passante (kHz)	Nombre d'excitations	Taille du voxel (mm ³)
ZTE	Axiale	Oui (gating respiratoire)		398	0	4	28	46.8	3.5	1.4*1.4*1.5
T2 PROPELLER FS	Axiale	Yes (gating respiratoire)		2857	93	160 (Refocus angle) flip	30	83	2	0.9*0.9*4

Tableau 1: Paramètres des séquences IRM

PROPELLER = Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction ; ZTE = Zero Time Echo ; FS = Fat Saturation ; GE= Gradient Echo ; TR = Repetition Time ; TE = Echo Time ; FOV = Field Of View

Exemples d'images obtenues : figures 1, 2, 3 (section résultats)

III.c.) Lecture IRM

2 radiologues (un interne, lecteur 1 ; un radiopédiatre spécialisé en imagerie thoracique avec 14 ans d'expérience dans cette spécialité, lecteur 2) ont relu de façon indépendante et dans un ordre aléatoire tous les examens IRM, en aveugle aux données clinico-biologiques.

Les examens ont été relus sur une console ADW 4.7 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA).

Après vérification de la qualité des images ZTE (visibilité des structures anatomiques normales: coeur, coupes diaphragmatiques, cage thoracique (16) , bronches centrales, lobaires et segmentaires (41) , chacun des 2 radiologues évaluait les différents items du score développé pour l'étude sur les images ZTE. En cas de doute sur les images ZTE, les images T2 PROPELLER pouvaient également être utilisées (15,48).

Le score IRM local a été adapté des scores de Brody (20,21) , de la partie morphologique du score de Eichinger (13), et d'autres recommandations (14,47) .Chaque item morphologique était scoré séparément (en particulier nous avons distingué les dilatations des bronches de l'épaississement des parois bronchiques). Les définitions sont celles du glossaire des termes pour l'imagerie thoracique de la Fleischner Society (62) ou celles utilisées précédemment dans les articles d'IRM pulmonaire:

- dilatation de bronches: ratio bronchoartériolaire > 1 (62) ou visibilité des bronches à moins de 2 cm de la plèvre

- épaississement des parois bronchiques: paroi > 2 mm d'épaisseur dans la partie centrale du poumon sur la séquence ZTE, visibilité des parois bronchiques en périphérie (62)
- impactions mucoïdes: visualisation directe du mucus dans la lumière d'une bronche proximale, ou image en arbre à bourgeons en périphérie (62)
- consolidation: plus de 2 cm de diamètre (13)
- aspect en mosaïque: aspect en "patchwork" – juxtaposition de zones de signal hétérogènes (les zones avec trappage / hypoperfusées étant en hyposignal).

Pour la mesure du score, les poumons ont été séparés en 6 lobes (la lingula comptant comme un lobe). Chaque lobe était divisé en une portion centrale et une portion périphérique (moins de 2 cm de la plèvre sous-costale ou diaphragmatique).

- Chacune de ces 12 zones était évaluée pour les items: dilatation des bronches, épaississement des parois bronchiques, impactions mucoïdes, consolidation. Chacun de ces 4 items était scoré de 0 à 2 dans chacune de ces 12 zones:

0, pas d'anomalie

1, moins de 50% de la zone atteinte

2 plus de 50% de la zone atteinte

⇒ Le score maximal pour les items épaississement des parois bronchiques, impactions mucoïdes, consolidation, est donc de 24 chacun.

- De plus, pour les dilatations des bronches, le score sur 24 était pondéré par un multiplicateur entre 0 et 2 (selon la taille des dilatations des bronches comparativement à l'artériole adjacente dans cette zone)

⇒ Le score maximal pondéré quantité/taille des dilatations des bronches est de 48.

- Pour chacun des 6 lobes, l'aspect en mosaïque était noté comme suit:

0, pas d'aspect en mosaïque

1, aspect en mosaïque soit dans la zone centrale, soit en périphérie

2, aspect en mosaïque dans le poumon central et périphérique

⇒ Le score maximal de l'aspect en mosaïque était de 12.

Le score global maximal est donc de 132 (épaississement des parois bronchiques 24, impactions mucoïdes 24, consolidation 24, score pondéré quantité/taille des dilatations des bronches 48, mosaïque 12).

Une colonne "special findings" permettait de noter les autres éléments pertinents (abcès, épanchement pleural, suspicion d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique...).

III.d.) Evaluation clinique

Dans notre étude, nous avons étudié les données paracliniques suivantes, mesurées à M0 et à M6 :

- EFR (Epreuves Fonctionnelles Respiratoires) avec VEMS, VR, CVF (VEMS = Volume Expiratoire Maximal en une Seconde, VR = Volume Résiduel, CVF = Capacité Vitale Forcée) exprimés en pourcentage de la normale
- test de la sueur (26)

Les données paracliniques ont été incluses dans l'analyse si réalisées dans le semaine précédant ou suivant l'IRM.

III.e.) Suivi (clinique et IRM)

Une réponse clinique était définie comme un gain de 5 points de pourcentage du VEMS à 6 mois (considéré comme un bon compromis entre les variations techniques intrinsèques du VEMS et l'effet bénéfique perçu par le patient).

De façon superposable, nous avons défini une réponse IRM au traitement comme une diminution de 5 points de pourcentage (donc 7 points en absolu) du score global de 132.

III.f.) Analyse des données

L'analyse statistique a été faite avec le logiciel R studio (*the R Foundation, R-3.5.1*).

La corrélation inter-observateur a été mesurée pour chaque item ainsi que pour le score global en utilisant l'ICC (Coefficient de Corrélation Intraclass, two-way model, car tous les examens ont été relus par les mêmes lecteurs) (63,64) .

Pour chaque patient, pour la corrélation avec les données cliniques, le score à M0 et à M6 a été défini comme la moyenne des scores attribués par le lecteur 1 et par le lecteur 2.

La corrélation scores IRM / EFR et test de la sueur a été faite avec le coefficient de corrélation de Spearman (correlation non paramétrique).

Pour les patients ayant pu réaliser un examen complet à M0 et à M6, l'évolution des scores IRM / des EFR / du test de la sueur a été comparée avec un test t de Student pour données appariées.

Pour tous les tests, un $p < 0,005$ était considéré comme statistiquement significatif.

IV. Résultats

IV.a.) Patients

De juillet 2016 à décembre 2017, 28 patients de 12 à 22 ans au moment de l'inclusion (23 mineurs), 54% de sexe masculin, ont été inclus dans notre étude, pour 45 IRM réalisées et relues.

Les caractéristiques de notre population sont décrites dans le **tableau 2**, ci-après.

	M0	Intervalle	M6	Intervalle
Age (années)	14.5 (20)	12-22	14.9 (25)	12.6-22.6
VEMS (%)	82 (18)	23.8-132	81 (24)	27.3-127
VR (%)	113 (18)	55-184	87 (23)	60-150
CVF(%)	104 (19)	27.7-107.9	103 (24)	29.4-107.3
Test de la sueur (mmol/L)	103 (18)	82-118	79 (23)	31-115

Tableau 2: Caractéristiques de la population – valeurs médianes et intervalles

Entre parenthèses: (nombre de patients)

VEMS = Volume Expiratoire Maximum en 1 seconde; VR = Volume Résiduel; CVF = Capacité Vitale Forcée

Au vu du VEMS (médian 82%, intervalle 24 à 132%), les patients avaient une atteinte respiratoire modérée à sévère.

Tous les tests de la sueur étaient > 60 mmol/L, comme précisé dans les critères d'inclusion ; à M0 la valeur médiane était de 103 mmol/L et 79 mmol/L à M6.

Parmi ces 28 patients, 8 ont pu commencer le traitement par lumacaftor/ivacaftor avant que la séquence ZTE ne soit disponible et optimisée dans notre service, et donc pour ces 8 patients, nous n'avons pu inclure que l'IRM à M6. Pour 3 autres patients, nous ne disposons que de l'IRM à M0 car ils ont arrêté le traitement par Orkambi* du fait d'une faible tolérance ou d'une faible compliance.

17 patients ont donc pu réaliser les examens complets à M0 et à M6.

IV.b.) Reproductibilité inter-observateur du score IRM

Toutes les séquences ZTE étaient de qualité suffisante pour être incluses dans l'analyse.

Tous les examens présentaient une atteinte pulmonaire, avec des scores allant de 18 à 74 (pour un score global maximum théorique de 132).

L'ICC (63) interobservateur, tel qu'obtenu sur les valeurs de l'IC_{95%}, était bon à excellent pour le score global, et les sous-scores consolidation et dilatation des bronches.

L'ICC interobservateur était modéré à bon pour le sous-score impactions mucoïdes.

Pour les sous-scores aspect en mosaïque et épaissement des parois bronchiques, l'ICC interobservateur était faible (<0,50).

Les valeurs médianes et les intervalles des différents scores pour chaque lecteur, ainsi que les valeurs d'ICC interobservateur sont présentés dans le **tableau 3** ci-dessous.

Item	Score médian lecteur 1	Score médian lecteur 2	Intervalle lecteur 1	Intervalle lecteur 2	ICC inter observateur	IC _{95%}
Dilatation des bronches /48	10	10	2-26	2-26.5	0.88	0.79 – 0.93
Epaississement des parois bronchiques /24	10	12	7-16	6-18	0.28	-0.02 – 0.52
Impactions mucoïdes/24	2	4	0-9	0-14	0.74	0.57 – 0.85
Consolidation/24	1	1	0-12	0-13	0.89	0.81 – 0.94
Aspect en mosaïque/12	9	9	4-12	2-26.5	0.36	0.08 – 0.59
Score global/132	34.25	37	18.25-63	18-74	0.87	0.78 – 0.93

Tableau 3: Scores et ICC

ICC = Coefficient de Corrélation Intraclasse; IC_{95%} = Intervalle de Confiance à 95%

IV.c.) Corrélations score IRM / EFR et test de la sueur

Les EFR étaient disponibles pour corrélation avec 42 examens IRM (sur un total de 45), le test de la sueur pour 40.

Comme précisé dans le **tableau 4**, ci-après, le score IRM global, ainsi que les sous-scores dilatation des bronches (quantité/taille, score pondéré sur 48), épaississement des parois bronchiques, impactions mucoïdes, consolidation, corrélaient de façon statistiquement significative avec le VEMS. VR et sous-score dilatation des bronches étaient également corrélés. Le sous-score impactions mucoïdes corrélait avec les valeurs du test de la sueur.

	VEMS(%)		VR (%)		CVF (%)		Test de la sueur (mmol/l) ¹	
	ρ	p -value	ρ	p -value	ρ	p -value	ρ	p -value
Dilatation des bronches /48	-0.56	<0.001	0.32	0.04	-0.073	<0.001	0.21	ns
Epaississement des parois bronchiques /24	-0.3	0.005	-0.05	ns	0.02	ns	-0.03	ns
Impactions mucoïdes /24	-0.7	<0.001	0.28	ns	-0.73	<0.001	0.32	0.036
Consolidation /24	-0.51	<0.001	0.14	ns	-0.71	<0.001	0.27	ns
Aspect en mosaïque /12	0.02	ns	0.0	ns	0.11	ns	-0.09	ns
Score global /132	-0.68	<0.001	0.28	ns	-0,77	<0.001	0.23	ns

Tableau 4: Corrélations entre IRM, EFR, test de la sueur

Les valeurs ρ correspondent au coefficient rho de corrélation de Spearman. Une valeur de p (p -value) < 0,05 est considérée statistiquement significative avec un risque de moins de 5% de se tromper.

Légendes: VEMS = Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde; VR = Volume Résiduel; CVF = Capacité Vitale Forcée (tous mesurés en % de la valeur théorique attendue pour l'âge et le sexe)

¹ nombre d'observations: 40 (sur 45 examens); ns : non statistiquement significatif.

IV.d.) Evolution M0/M6

17 patients ont pu passer 2 IRM complètes à M0 et M6. L'évolution des scores IRM, des tests de la sueur et des EFR est présentée dans le **tableau 5** ci-dessous.

Sur le groupe constitué par ces 17 patients, il n'y a pas eu d'évolution significative du VEMS ou de la CVF en 6 mois (médiane de la variation absolue en nombre de points de % du VEMS -1% [-7.10%; + 20%]).

Sur 17 patients, 4 étaient des répondeurs au traitement par Orkambi (gain > 5% du VEMS), et y compris pour ces 4 patients nous n'avons pas retrouvé de corrélation avec les scores IRM.

Au contraire, le VR s'améliorait de façon significative avec un changement absolu médian de -22 points de pourcentage [-84%; +15%]

	M0 (médiane)	Intervalle	M6 (médiane)	Intervalle	p value
<i>EFR et test de la sueur</i>					
VEMS (%)	81.5	25.8-132	80.5	27.3-127	0.32
VR (%)	112	55-184	87	60-148	<0.001
CVF* (%)	104	27.7-107.9	92	29.4-112.2	0.097
Test de la sueur* (mmol/L)	104	82-118	73	41-115	<0.001
<i>Scores IRM</i>					
Dilatation des bronches /48	10.75	7-22.5	10.75	4.5-26.25	0.89
Epaississement des parois bronchiques /24	10.5	6.5-13.5	11.5	7-14	0.14
Impactions mucoïdes /24	3.5	0.5-10.5	3	0-9	0.23
Consolidation /24	1	0-12.5	1	0-11	0.86
Aspect en mosaïque /12	9	5.5-11.5	10	7-12	0.24
Score global /132	36.25	26-63	34.5	21.50-67.25	0.98

Tableau 5: evolution des scores IRM, des EFR et du test de la sueur entre M0 et M6 pour 17 patients (*t-test de Student pour données appariées*)

* nombre d'observations = 15

VEMS = Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde; VR = Volume Résiduel; CVF = Capacité Vitale

Les valeurs du test de la sueur, disponible pour 15/17 patients, s'améliorait de façon statistiquement significative: -24 mmol/l [-61 to +5 mmol/L] (p<0.001).

Il n'y avait pas d'évolution statistiquement significative du score IRM global, ni d'aucun des sous-scores entre M0 et M6. Le changement médian du score global était de 1,5 points/132 [-16 to + 6].

2 patients ont amélioré leur score global de 7 points entre M0 et M6 (= répondeurs IRM), mais sans amélioration significative de leur VEMS.

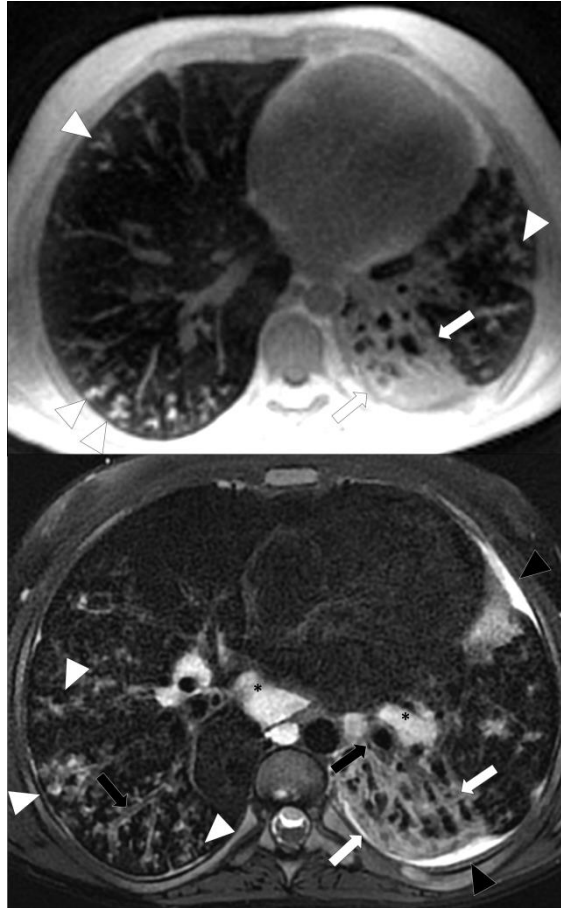


Figure 1: Coupe axiale ZTE (haut) et axiale T2 FS PROPELLER (bas)

Jeune fille de 14 ans.

Haut: coupe ZTE au niveau des veines pulmonaires inférieures; micronodules distaux en arbre à bourgeon (têtes de flèches blanches), correspondant à des impactions mucoïdes distales; consolidation du lobe inférieur gauche avec dilatations des bronches en son sein (flèches blanches)

Bas: coupe pondérée T2 plus haut située; micronodules en arbre à bourgeon; consolidation; bonne visualisation de l'épaississement des parois bronchiques (flèche noire). On note également la présence d'adénomégalies médiastinales et hilaires (astérisques), et une lame d'épanchement pleural gauche (tête de fleche noire).

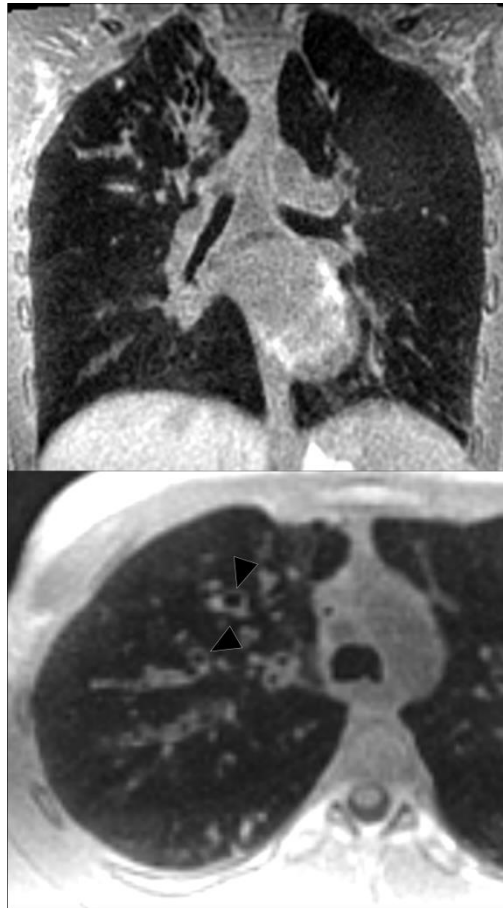


Figure 2: Coupes coronale (haut) et axiale (bas) de la séquence ZTE

Jeune fille de 17 ans.

Un avantage de la séquence ZTE est son acquisition isotropique permettant des reconstructions multiplanaires. Des coupes axiales de dilatation des bronches montrent une image en anneau (têtes de flèches noires).

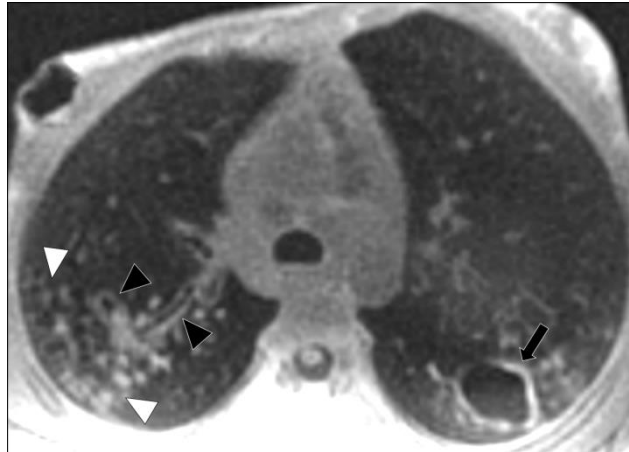


Figure 3: Coupe axiale, séquence ZTE

Fille de 12 ans.

Dilatations des bronches cylindriques (têtes de flèches noires) et micronodules en arbre à bourgeon (têtes de flèches blanches) des lobes supérieurs. Dilatation de bronche kystique avec des parois épaissies du segment apical du lobe inférieur gauche (flèche noire).

V. Discussion

Sur 45 IRM thoraciques issues de 28 adolescents et jeunes adultes atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation F508del, avec une sévérité clinique variable comme en attestent les VEMS des patients, nous avons obtenu une bonne reproductibilité inter-observateur d'un score IRM morphologique global, composite, basé sur une séquence 3D-ZTE, avec une corrélation significative avec les EFR et le test de la sueur.

Dans un sous-groupe de 17 patients, sur une durée de 6 mois de traitement sous nouvelles thérapies de la mucoviscidose ciblant spécifiquement la protéine CFTR (ivacaftor-lumacaftor, Orkambi*), nous n'avons pas retrouvé d'évolution statistiquement significative du score IRM ou de la mesure du VEMS.

Grâce à la meilleure résolution spatiale de la séquence 3D-ZTE (comme précédemment décrit par Dournes et al, qui ont évalué la séquence 3D-UTE en utilisant le score de Helbich-Bhalla (16)), nous avons évalué séparément dilatation des bronches, épaississement des parois bronchiques, impactions mucoïdes, consolidation, aspect en mosaïque, avec un score global morphologique sans injection de produit de contraste, comme proposé au moins en partie précédemment (13,14).

Dès 2012, l'équipe de Heidelberg (Eichinger et al (13)) a développé et validé un score IRM semi-quantitatif avec des données morphologiques (sans injection) et fonctionnelles (après injection de produit de contraste gadoliné). A cette époque, la moins bonne résolution spatiale des séquences morphologiques ne permettait pas de distinguer les dilatations des bronches de l'épaississement des parois bronchiques, en particulier en périphérie du poumon. Pourtant, il semble intéressant de distinguer ces 2 items dont l'implication clinique est différente (20); de plus, il a été suggéré que les dilatations des bronches peuvent précéder et s'aggraver plus vite que les EFR (65).

L'évaluation fonctionnelle avec l'étude de la perfusion en mosaïque est particulièrement intéressante, mais requiert la pose d'une voie veineuse et l'injection de produits de contraste gadolinés. Vu les preuves récentes de dépôts de gadolinium dans les noyaux gris centraux (57–59), et bien que leur (possible) implication clinique à long terme ne soit pas connue, il nous paraît déraisonnable de proposer des injections répétées sans preuve d'un bénéfice clinique grâce aux données obtenues après ces injections.

Nous avons obtenu une reproductibilité interobservateur bonne à très bonne pour notre score global et pour le score pondéré quantité-sévérité des dilatations des bronches (ICC 0,87 et 0,88, respectivement), comparables aux ICC rapportés précédemment par Sileo et al (14) (ICC 0,84 et 0,73 pour le score global et le sous-score composite dilatation des bronches / épaissement des parois bronchiques, tels que décrits dans le score morphologique de Eichinger), et comparables aux ICC de Dournes et al (16) (ICC = 0,87 pour les dilatations des bronches).

Nous avons également retrouvé une corrélation statistiquement significative entre VEMS et score global, proche des corrélations rapportées précédemment entre score scannographique (37) et IRM (16), ce qui confirme l'intérêt de cette séquence à temps d'écho nul quant à la qualité des anomalies structurelles visibles sur ces images.

Malheureusement, notre corrélation inter-observateur n'était que faible pour le sous-score épaissement des parois bronchiques (alors que dans notre ressenti, subjectif, nous pouvions distinguer les parois de la lumière des bronches), ainsi que pour l'aspect en mosaïque (ICC 0,28 et 0,36, respectivement).

L'aspect en mosaïque / la perfusion mosaïque / le trappage sont décrits au scanner et en IRM (sans ou avec injection), et seraient un signe précoce traduisant l'atteinte des petites voies aériennes distales, précédant l'altération des EFR, potentiellement réversible sous traitement intensif approprié (37,39). Notre ICC pour l'aspect en mosaïque était bien inférieur à ceux rapportés précédemment.

En effet, Dournes et al (19) ont obtenu une bonne reproductibilité intra- et inter-observateur dans l'évaluation segmentaire de l'aspect en mosaïque avec une autre séquence à TE ultra-court (PETRA) (ICC de 0,08 et 0,84, respectivement); Sileo et al (14) ont retrouvé un ICC de 0,65 pour l'aspect en mosaïque sur des séquences T2, côté de 0 à 2.

Leutz et al (51) ont récemment évalué l'aspect en mosaïque sur une séquence pondérée T2 et ont rapporté un bon accord inter-observateur ($K = 0,71$). Dans cette étude, la population était d'âge préscolaire (donc avec une plus forte densité pulmonaire (66), et un meilleur contraste T2 entre poumon normal et poumon distendu) et de ce fait, les résultats sont difficilement comparables aux nôtres.

Notre reproductibilité inter-observateur était relativement faible concernant l'aspect en mosaïque. Une critique que l'on peut formuler est que toutes nos séquences, acquises avec un gating respiratoires, le sont à environ la moitié du volume courant, permettant d'acquérir des données en inspiration et en expiration. Il serait évidemment intéressant d'étudier l'aspect en mosaïque sur une séquence ZTE acquise en fin d'expiration, avec le problème de l'allongement du temps d'acquisition (le plus souvent à la capacité résiduelle fonctionnelle en IRM, alors qu'au scanner ce sera plutôt au volume résiduel). Dans la littérature sur l'aspect mosaïque en IRM, il est d'ailleurs souvent rarement précisé si l'acquisition est faite après une expiration normale ou après une expiration forcée – rendant plus difficile l'interprétation et la comparaison avec le scanner.

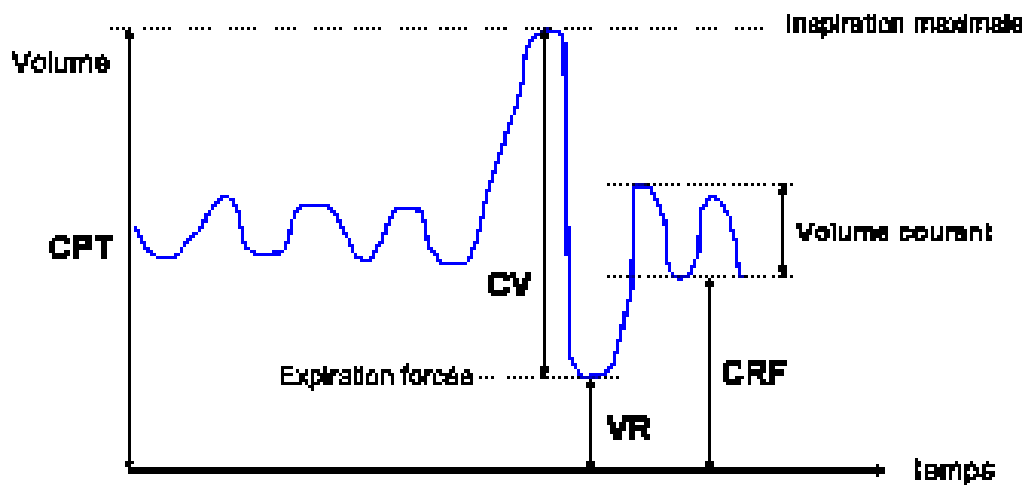


Illustration 17 : Données des EFR

From http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio9/site/html/8_2.html

CPT = Capacité Pulmonaire Totale ; CV = Capacité Vitale ; VR = Volume Résiduel ; CRF = Capacité Résiduelle Fonctionnelle ;

Volume Courant = Tidal Volume en anglais

Une amélioration que l'on pourra donc étudier prochainement serait de comparer des images acquises en fin d'expiration, à des images acquises en inspiration (17).

Les nouvelles thérapies de la mucoviscidose utilisant des modulateurs du canal CFTR requièrent un suivi rapproché du fait de la variabilité de la réponse clinique, de leur prix et des effets indésirables de ces traitements. Dans ce but, le scanner apparaît inapproprié du fait des doses cumulées auxquelles cette population jeune serait exposée.

Par ailleurs, nous n'avons pas réalisé d'analyse quantitative de la qualité des images ZTE que ce soit par une échelle subjective (par exemple de Likert) ou en effectuant des mesures quantitatives du rapport signal sur bruit (19).

De plus, nous pouvions avoir recours aux images du T2 FS PROPELLER en plus de la séquence ZTE, limitant l'imputabilité de nos résultats à la seule séquence ZTE. Néanmoins, la séquence ZTE offrant un contraste en densité protonique, elle n'est pas adaptée à l'étude des structures à T2 long (par exemple les ganglions médiastinaux); elle n'a donc pas vocation à être utilisée seule en pratique clinique.

Bae et al (55) ont précédemment rapporté un meilleur rapport signal sur bruit en utilisant la séquence ZTE comparativement à une séquence UTE.

A notre connaissance, cette étude est la première à rapporter les résultats d'IRM sans injection de produit de contraste dans le suivi de patients sous modulateurs du canal CFTR. Les scores IRM n'ont pas évolué de façon significative pendant les 6 mois du suivi. Sheikh et al (67) avaient quant à eux rapporté une amélioration significative du score scannographique (basé sur le score de Brody) chez 10 patients mutés G551D sous ivacaftor pendant 12 mois; ce qui s'explique peut-être par la meilleure réponse clinique de ces patients (augmentation significative du VEMS à 6 mois, augmentation de l'IMC à 6 mois et à 12 mois) et le suivi sur 12 mois.

Nous hypothétisons que l'absence d'évolution des scores IRM pourrait être liée au faible nombre de répondeurs cliniques à Orkambi* inclus dans notre étude (seulement 4/17 patients ont amélioré leur VEMS de 5 points ou plus).

Réciproquement, les répondeurs IRM ne présentaient pas d'amélioration de leur VEMS. Nous ne connaissons pas l'(éventuelle) implication clinique de cette réponse IRM.

Les principales limitations de notre étude sont: son design monocentrique, le faible nombre de patients ayant pu bénéficier du suivi IRM M0/M6, le faible nombre de répondeurs cliniques; de plus notre étude ne porte que sur des patients âgés de plus de 12 ans, ce qui peut limiter l'applicabilité de nos résultats à une population plus jeune.

VI. Conclusion

Grâce à l'utilisation d'un score morphologique adapté aux récents progrès de l'IRM thoracique, nous avons pu reconfirmer la faisabilité et surtout l'intérêt de l'IRM non injectée avec une séquence 3D-ZTE dans l'évaluation de l'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose chez des adolescents et de jeunes adultes.

D'autres études seront requises pour définir au mieux la place de l'IRM comme outil individuel de prédiction et d'évaluation de l'efficacité des nouvelles thérapies de la mucoviscidose.

VII. Article en anglais

A 3D-ZTE-based MRI score of lung disease in Cystic Fibrosis and assessment under lumacaftor/ivacaftor therapy in teenagers and young adults.

Authors: Aurélie Hansmann^a, MD; Alexandra Masson^{b,c}, MD; Muriel Le Bourgeois^{b,d}, MD; Céline Bailly^{b,d}, MD; Frédérique Chedevergne^{b,d}, MD; Rola Abou-Taam^{b,d}, MD; Nathalie Boddaert^{a, e, f}, MD, PhD; Isabelle Sermet^{b, d, e, g}, MD; PhD; Laureline Berteloot^{a, f}, MD.

^a Pediatric Radiology Department, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France

^b Centre Maladie Rare Mucoviscidose, Hôpital Universitaire Necker, Enfants Malades, APHP-Paris, France

^c Centre Maladie Rare Mucoviscidose, Centre Hospitalier Universitaire, Limoges, France

^d Service de pneumologie pédiatrique, APHP – Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

^e University René Descartes, PRES Sorbonne Paris Cité, France

^f INSERM UMR 1163, Institut Imagine, Paris France.

^g Institut Necker Enfants Malades, INSERM U1 151, Paris, France

Aurélie Hansmann, Alexandra Masson, Muriel Le Bourgeois, Céline Bailly, Frédérique Chedevergne, Rola Abou-Taam, Nathalie Boddaert, and Laureline Berteloot have no conflict of interest.

Isabelle Sermet-Gaudelus was PI of different clinical trials from Vertex pharmaceuticals, and participates to scientific advisory board of Vertex pharmaceuticals.

Institution : Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

Corresponding author: Aurélie Hansmann, XXXXXXXXXXXXXXX. +33XXXXXXXXXX, xxxxxxxx@x.x

No funding was received for this work.

Type: Original Research

Word count: 2710

Unblinded Acknowledgments: Aurélien Tasse (engineer, Paris, France), Gaëlle Quillevere (radiographer, Pediatric radiology department, Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades, Paris, France), Julie Poujol (MR Clinical Scientist, General Electrics Healthcare, Paris, France), Julien Bouvier, (Zone Clinical Leader, GE Healthcare, Paris, France), Ludovic Fillon and Jean-Marc Tachella (Engineers, Imagine Institute, Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades, Paris, France).

We warmly thank all patients who accepted to participate in the study, as well as their family.

Summary statement:

Lung MRI, including a 3D-ZTE sequence, is a valuable tool to monitor lung disease in Cystic Fibrosis. The 3D-ZTE-based morphological score is reproducible and applicable for the evaluation of a large spectrum of lung disease severity in Cystic Fibrosis.

Keywords: lung MRI, Zero-Time-Echo, Cystic fibrosis, CFTR modulators, Pediatrics.

List of abbreviations:

3D ZTE: Tridimensional Zero Time Echo

3D UTE: Tridimensional Ultrashort Time Echo

PROPELLER: Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction

ICC: Interreader Correlation Coefficient

CF: Cystic Fibrosis

CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator

PFTs: Pulmonary Function Tests

FEV1%: Forced Expiratory Volume in 1 second

FVC: Forced Vital Capacity

RV: Residual Volume

FOV : Field Of View

ABSTRACT

Background: Thanks to recent improvements in lung parenchymal evaluation by sequences such as tridimensional Zero-Time Echo (3D-ZTE), MRI is an emerging alternative compared to the cumulated radiation risk of CT for the routine assessment of lung disease in patients with cystic fibrosis (CF). MRI could be applied as endpoint in clinical trials of Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR) modulator therapy.

Purpose: The aim of this work was to evaluate the inter-reader reproducibility and correlation with pulmonary function tests (PFTs) and sweat tests of a 3D-ZTE-based morphological severity score of lung disease in CF, in patients with different severity range, treated with CFTR modulator therapy.

Materials and Methods: From July 2016 to December 2017, 28 teenagers and young adults (age > 12 years), homozygous for the F508del-CFTR mutation were included in a monocentric prospective study, and underwent MRI at baseline and/or at 6 months of CFTR modulator therapy. A lobe based analysis was performed for bronchiectasis, wall thickening, mucus plugging, consolidation, mosaic attenuation. Inter-reader agreement of the MRI-CF score and

correlation with PFTs and sweat tests were assessed.

Results: 45 MRI exams, from 28 patients (median age 14.5 years, 53.6% males), were analyzed.

Our CF-MRI score showed good to excellent inter-reader agreement (Interclass correlation coefficient of 0.87, CI95%=0.78-0.93) and was significantly correlated with FEV1% ($\rho=-0.68$; $p<0.001$). 17 patients underwent MRI at baseline and 6 months of CFTR modulator therapy. Their MRI score did not improve significantly, and this correlated to the absence of significant change in their FEV1% ($p=0.98$ and 0.32 , respectively).

Conclusion: MRI, including a 3D-ZTE sequence, is a valuable tool to monitor lung disease in CF.

Our CF-MRI score is reproducible and applicable for evaluation of a large spectrum of CF lung disease severity.

INTRODUCTION

Cystic Fibrosis (CF), the most common lethal autosomal recessive inherited disease in Caucasians, is caused by mutations in the Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR) gene, resulting in a deficient or dysfunctional protein. The *p.Phe508del* (F508del thereafter) mutation is the most common CFTR mutation. Mortality and morbidity of the disease is mainly caused by a mucoinflammatory bronchopathy with chronic bacterial colonization. Thanks to proactive symptomatic therapy, the median life expectancy of CF patients in developed countries is now above 50 years, compared to less than 10 in the 1960's (1).

Recent research has focused primarily on CFTR protein function (2–5). Orkambi® (*Vertex pharmaceuticals*, Boston, MA, USA), a combination of ivacaftor and lumacaftor, a corrector partially rescuing the traffic of the mutated protein, is marketed for F508del, homozygous. Such therapy has led to substantial respiratory improvement in a significant number of patients (5), attributed to

improvement in mucociliary clearance. Nevertheless, a proportion of patients are nonresponsive to this combination treatment (2,4) and cost/effectiveness issues (6) as well as side effects should not be overlooked. However, endpoint used to assess early effect on lung disease, such as Forced Expiratory Volume in 1 second (FEV1%) or Forced Vital Capacity (FVC) may not be sensitive enough to detect mild improvement. Judge et al (7) previously suggested that some CF patients showed earlier and faster deterioration of their imaging than on spirometry. It is therefore critical to develop tools for early evaluation and monitor individual response to CFTR modulator therapy (8).

Computed tomography (CT), is the standard of reference in imaging for precise assessment of lung structural alterations severity and progression in patients with CF (9). However, the potential effects of ionizing radiations are of particular concern in young patients due to an increased risk of brain and hematopoietic lineage malignancies (10,11) . Despite recent improvements in radiation dose saving techniques, chest CT remains inappropriate as an early endpoint and for repeated follow-up under new CFTR modulator therapies.

During the last decade, pulmonary MRI has been developed as a non-ionizing method as an alternative to CT (12). However, the relatively low spatial resolution of conventional sequences precluded accurate evaluation of structural lung disease as it did not distinguish between bronchiectasis and wall thickening (13–15). Recent advances in three-dimensional ultra-short echo time (3D-UTE) and three-dimensional-Zero-Time-Echo (3D-ZTE) respiratory-triggered imaging further improved pulmonary MR imaging quality with submillimeter isotropic resolution (16–18). 3D-UTE have recently demonstrated to improve agreement with CT in depicting structural alterations in CF as compared to either T1- or T2-weighted conventional pulse sequences (16,19).

In this work we developed a CF morphological severity MRI score based on 3D-ZTE sequences (*GE Healthcare*, Milwaukee, WI, USA), adapted from previous CT and MRI morphologic scores (13,20,21). The aim of the study was to evaluate 1) the inter-reader agreement of the CF-MRI score 2) its

correlation with Pulmonary Function Tests (PFTs) and sweat tests and 3) to assess the capability of MRI to monitor lung disease change during the first 6 months of Orkambi® treatment.

MATERIALS AND METHODS

Patients

Patients enrolled were part of a prospective study aiming to assess biomarkers able to detect early improvement of CF patients treated with Orkambi® (8).

The study was approved by the Ile de France 2 Ethics Committee, and informed written consent was obtained from each adult or parent of a child participating in the study.

Teenagers and young adults followed in our pediatric CF hospital were evaluated at initiation of Orkambi® (M0) and at 6 months (M6) of treatment. All the patients were homozygous for the F508del mutation, had sweat chloride concentration >60mmol/L and were over 12 years. Exclusion criteria were contraindication to performing MRI: claustrophobia, cochlear implants, nerve stimulator pacemaker, implant or intracardiac metallic foreign body, chest or ocular foreign body or the need to perform MRI under sedation or general anesthesia. Patients were included in this MRI study if they underwent at least one MRI, at M0 and/or M6, with a complete protocol including the ZTE sequence.

MRI techniques

MR exams were performed on a 1.5T MR system (MR450w GEM, *GE Healthcare*, Milwaukee, WI, USA). Patients lied in supine position with an abdominal belt for respiratory gating. An appropriate combination of 16-Ch anterior array coil and 40-Ch posterior array coil was used in order to select the smallest configuration while covering the entire desired Field Of View (FOV) (to limit wrapping artifacts from anatomy emerging outside the FOV). The protocol did not include gadolinium-contrast media or inhalation of hyperpolarized gas. The sequences were performed as follow: Axial 3D ZTE

(17,54) sequence, using a 3D radial technique without parallel imaging (**figures 1, 2, 3**) and 2D T2-weighted Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with enhanced Reconstruction (PROPELLER) sequence (also refer to **table 1**).

MRI analysis

Two radiologists, an in-training radiologist (reader 1) and a pediatric thoracic radiologist with a 14-year experience in CF imaging (reader 2) reviewed independently all MR exams in a random order, blinded to any clinical and biological data. MR exams were reviewed on an ADW 4.7 workstation (*GE Healthcare*, Milwaukee, WI, USA). After checking the quality of ZTE images (visibility of normal anatomical structures: heart, diaphragm, rib cage structure (16), central, lobar and segmental bronchi and lung vessels (41)), each radiologist performed a systematic analysis of the ZTE images and completed the score specifically developed for the study . In case of doubt on ZTE images (because of motion or blurring artifacts in some areas of the lung for example), the radiologist could help with images from the T2-weighted PROPELLER (48), (**figure 1**).

The MRI score was adapted from Brody CT (20,21) score, the morphologic Eichinger MRI score (13) and previous recommendations (14,47). The morphologic items, defined according to the Fleischner Society glossary of terms for thoracic imaging (62), were scored separately. The maximal global score was 132, as the sum of maximum score for each morphologic item: 48 for size and amount bronchiectasis severity, 24 for wall thickening / mucus plugging / consolidation (**figures**), and 12 for mosaic attenuation (refer to **supplementary materials** for details). Other relevant items or complications such as abscess, suspicion of broncho-pulmonary aspergillosis, pneumothorax or pleural effusion also had to be reported.

Clinical evaluation

The following assessments were carried out at the initial visit and at 6 months:

PFTs including forced expiratory volume in 1 second (FEV1%, forced vital capacity (FVC) and residual volume (RV), expressed as percentage predicted (%) values (68); sweat test was performed according to Standardized Operating Procedures (26).

Clinical data were included in the analysis if performed within 1 week from the MRI exam.

Follow-up

A clinical response was defined by an increase in FEV1% by at least 5 percentage points at 6 months. The threshold of 5 points was considered to be a good compromise between the intrinsic technical variability of FEV1% and the beneficial effect perceived by the patient.

Similarly, a decrease of 5 percentage points on the MRI score (thus corresponding to 7 score points) was considered as radiological response.

Data analysis methods

The R studio software (*the R Foundation, R-3.5.1*) was used for statistical analysis.

Inter-observer agreement for all the items of the MRI score was assessed using a two-way model, random effects, absolute agreement, IntraClass Correlation Coefficient (ICC) on all the exams (63) .

The scores of each patient at M0 and M6 were calculated as the average of the scores assigned by the two readers.

Correlation between MRI scores and PFTs or sweat test was evaluated by Spearman's coefficient on all the exams available.

For the group who underwent MRI at M0 and M6, the evolution of MRI scores, PFTs and sweat test between M0 and M6, was analyzed using a matched data Student t-test.

For all tests, a p-value <0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

Patients

From July 2016 to December 2017, 28 patients aged 12 to 22 at the time of inclusion (23 patients under 18 years), 53.6% males, were included in the study, and 45 MR exams were performed and reviewed.

Patients' characteristics at M0 and M6 are listed in **table 1 in supplementary materials**.

Patients had a mild to severe respiratory disease, as assessed by FEV1%.

All sweat tests were above 60mmol/l with a median sweat test at 103 mmol/l at baseline and 79mmol/l at 6 months.

Among the 28 patients, 8 patients initiated therapy before the ZTE sequence could be implemented in our center and only the MRI performed at M6 was considered for the study. 3 patients underwent MRI only at M0 as they stopped treatment because of poor tolerance or compliance.

Inter-reader reproducibility

All ZTE sequences had image quality appropriate for systematic analysis.

Lung structural alterations were found in all exams with a range of severity from 18 to 74 over 132 for the global score.

ICC for inter-reader agreement (63), evaluated on the 95% confidence interval, was good to excellent for the global score, consolidation, bronchiectasis severity scores; moderate-to-good for mucus plugging; and poor for mosaic attenuation and for wall thickening (< 0.50).

The median and ranges of scores, as assigned by each reader and the inter-reader agreement for each item are presented in **table 2**.

Correlations between MRI score and PFTs, sweat test results.

PFTs were available for correlation with 42 MRI exams.

As detailed in **table 3**, the global-MRI score, bronchiectasis severity, wall thickening, mucus plugging and consolidation scores, correlated significantly with pFVC and FEV1%. The mucus plugging score correlated with sweat chloride measurements.

Evolution between M0 and M6

17 patients underwent MRI at both M0 and M6. The evolution of PFTs, sweat test and MRI scores are detailed in **table 4**.

The group did not demonstrate any significant variation in FEV1% or FVC at 6 months (median absolute change in FEV1% of -1% [-7.10%; + 20%]). In global, 4 patients improved their FEV1% significantly. In contrast RV improved with a median absolute change of -22 % [-84%; +15%] and sweat chloride measurements, available for 15 patients, improved with a median absolute change of -24 mmol/l [-61 to +5 mmol/L] ($p < 0.001$) (**table 4**)

There was no statistical evolution in the global MRI score or for any of the items between M0 and M6 as detailed in **table 4**. The median absolute change in the global score between M0 and M6 was of 1.5 points/132 [-16 to + 6]; Two patients improved their score of more than 7 score points, between M0 to M6, for these two patients there was no improvement of their FEV1%.

DISCUSSION

Among 45 lung MRIs from a group of 28 teenagers and young adults affected by CF with homozygous F508del mutation and a wide range of clinical severity, we found a good to excellent inter-reader agreement of a new MRI morphological composite score based on 3D ZTE images, with significant correlations with Pulmonary Function Tests and sweat chloride measurements. In a sub-group of 17

patients, there was not any significant evolution of the MRI score or FEV1% measurements over 6 months follow-up under ivacaftor-lumacaftor combination.

Thanks to the high isotropic spatial resolution of the 3D-ZTE sequence, as previously described by Dournes et al, who assessed the 3D-UTE sequence by the Helbich-Bhalla score (16), items such as bronchiectasis, wall thickening, mucus plugging, consolidation and mosaic attenuation could be scored separately and we could assign a global severity score without the need of contrast injection, conversely to previous MRI scoring systems (13,14). Indeed, as soon as 2012, Eichinger et al(13) developed and validated a semi-quantitative MRI scoring system including morphological and functional data (13). However, at that time, the spatial resolution of morphological sequences was not high enough to differentiate between bronchiectasis and wall thickening, especially in the periphery of the lung, while it seems critical to assess these two items separately as bronchiectasis and wall thickening have different clinical implications (20), and because bronchiectasis score can evolve faster than lung function parameters (65). In addition, although informative, the functional evaluation of the Eichinger score requires injection of gadolinate contrast media which does not meet the safety criteria that would require close imaging follow-up of a young population under new therapies because, although clinical implication is not yet clearly defined, gadolinium deposition in the brain is now no longer debated (58).

We found a good to excellent inter-reader reproducibility for our global score as well as for the size-amount bronchiectasis severity score (ICC=0.87 and 0.88 respectively), comparable to those previously reported by Sileo et al (14) (ICC=0.84 and 0.73 for the global and bronchiectasis/wall thickening MRI-morphologic Eichinger score, respectively) and Dournes et al (16) (ICC=0.87 for bronchiectasis severity). We also found a significant correlation between FEV1% and our global MRI score, within the range of those previously reported with CT scores (37) and MRI scores (16), which confirms that Zero-Time Echo sequences provide valuable information on lung structural alterations in CF.

Our inter-reader agreement was poor instead for wall thickening although bronchial walls were clearly delineated from lumen, and for mosaic attenuation (ICC=0.28 and ICC=0.36, respectively). Mosaic attenuation is one of the earliest signs of airway disease in CF and possibly reversible under proper treatment (37,39); unfortunately our interreader agreement was quite inferior to those previously reported. Indeed, Dournes et al (19) reported a good intra and interobserver reproducibility in assessing mosaic attenuation over segmental analysis with PETRA (ICC of 0.98 and 0.84 respectively), Sileo et al (14) found an ICC of 0.65 for mosaic perfusion in a group of 17 patients with a median age of 12.7; in this group, however the prevalence of mosaic attenuation was not mentioned and the inter-reader agreement was assessed with a severity score range from 0 to 2.

Leutz et al (51) suggested to assess mosaic attenuation on T2-weighted sequences and reported a substantial inter-reader agreement ($K = 0.71$). These results are hardly comparable to ours, since they were obtained in pre-school children in whom the air volume relative to parenchymal lung tissue is lower (66) and therefore the T2 contrast between normal and inflated lung probably higher than in older patients. Probably further improvement of 3D- ZTE sequences would include dynamic free-breathing acquisitions with retrospective reconstructions of inspiratory and expiratory phases (17) in order to assess air-trapping.

New Therapies by CFTR Modulators require close follow-up because of a high variability in clinical response, costs and side-effects considerations. For this purpose, cumulated radiation risk of CT is incompatible with repeated short-term follow-up. We did not perform a semi-quantitative analysis of the ZTE sequence quality, but Bae et al (55) previously reported a higher signal-to-noise ratio using the ZTE sequence compared with UTE sequences. To our knowledge, our study is the first report of non-enhanced MRI data in the follow-up of a group of patients included in a clinical trial on CFTR modulators. The MRI scores among 17 patients didn't evolve significantly during a six-month follow-up under CFTR Modulators therapy; however, two patients individually improved their scores. Conversely, Sheikh et al (67) reported a significant improvement in CT scores in a group of ten patients with G551D mutation under ivacaftor on a period of 12 months, however, in this group of

patients, there was a significant improvement in FEV1% at 6 months; we therefore believe that our results are influenced by the low number of patients responders to ivacaftor/lumacaftor. Indeed, in our sub-group of 17 patients, only 4 improved their FEV1% by 5 percentage points or more (thus considered responders to the therapy). In our group, the two radiological responders didn't improve their FEV1%; further studies are required to explore a possible clinical meaning of this radiological response.

Our work has some limitations including its monocentric design, a small sample size of patients who could benefit from full MRI follow-up, in particular a small number of patients responders to ivacaftor/lumacaftor; and the homogeneity of our population of study, a group of patients older than 12 years, which can impair the generalization of our results in particular to preschool children who would require sedation to perform MRI.

CONCLUSION

With the use of a new morphologic score, designed for the study, we could confirm the feasibility and the interest of non-enhanced MRI with 3D-ZTE sequence in the assessment of lung disease severity in CF in teenagers and young adults. Further studies are required to better define the role of MRI as an early individual outcome to predict long-term efficacy of new therapies of CFTR Modulators.

Table 2: Technical parameters of MRI sequences (*correspond au tableau 1 dans la thèse*)

Table 1 supplementary materials: patient characteristics (*tableau 2*)

Table 2: Reader scores and ICC (*tableau 3*)

Table 3: Correlation between MRI, PFTs and sweat test (*tableau 4*)

Table 4: evolution of MRI scores and clinical data between M0 and M6 for 17 patients (*tableau 5*)

Figure 1: Axial ZTE (top) and axial T2 PROPELLER (bottom) images (*figure 1*)

Figure 2: Coronal (top) and axial (bottom) ZTE images (*figure 2*)

Figure 3: Axial ZTE images (*figure 3*)

VIII. Références

BIBLIOGRAPHIE

1. Annual Reports | European Cystic Fibrosis Society (ECFS). <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>. Accessed December 28, 2018.
2. Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):527–538.
3. Quittner A, Suthoff E, Rendas-Baum R, et al. Effect of ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation: patient-reported outcomes in the STRIVE randomized, controlled trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4702321/>. Accessed February 17, 2018.
4. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del *CFTR*. *N Engl J Med*. 2015;373(3):220–231.
5. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, 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. *Lancet Respir Med*. 2017;5(7):557–567.
6. Quon BS, Rowe SM. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *BMJ*. 2016;i859.
7. Judge EP, Dodd JD, Masterson JB, Gallagher CG. Pulmonary Abnormalities on High-Resolution CT Demonstrate More Rapid Decline Than FEV₁ in Adults With Cystic Fibrosis. *Chest*. 2006;130(5):1424–1432.
8. Masson A, Schneider-Futschik EK, Baatallah N, et al. Predictive factors for lumacaftor/ivacaftor clinical response. *J Cyst Fibros*. 2018;<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156919931830821X>. Accessed January 18, 2019.
9. Tiddens HAWM, Stick SM, Davis S. Multi-modality monitoring of cystic fibrosis lung disease: The role of chest computed tomography. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(1):92–97.
10. Berrington de Gonzalez A, Salotti JA, McHugh K, et al. Relationship between paediatric CT scans and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: assessment of the impact of underlying conditions. *Br J Cancer*. 2016;114(4):388–394.
11. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2012;380(9840):499–505.
12. Kauczor H-U, Ley S. Thoracic magnetic resonance imaging 1985 to 2010. *J Thorac Imaging*. 2010;25(1):34–38.

13. Eichinger M, Optazaite D-E, Kopp-Schneider A, et al. Morphologic and functional scoring of cystic fibrosis lung disease using MRI. *Eur J Radiol.* 2012;81(6):1321–1329.
14. 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;13(2):198–204.
15. Ciet P, Serra G, Bertolo S, et al. Assessment of CF lung disease using motion corrected PROPELLER MRI: a comparison with CT. *Eur Radiol.* 2016;26(3):780–787.
16. Dournes G, Menut F, Macey J, et al. Lung morphology assessment of cystic fibrosis using MRI with ultra-short echo time at submillimeter spatial resolution. *Eur Radiol.* 2016;26(11):3811–3820.
17. Gibiino F, Sacolick L, Menini A, Landini L, Wiesinger F. Free-breathing, zero-TE MR lung imaging. *Magn Reson Mater Phys Biol Med.* 2015;28(3):207–215.
18. Johnson KM, Fain SB, Schiebler ML, Nagle S. Optimized 3D ultrashort echo time pulmonary MRI. *Magn Reson Med.* 2013;70(5):1241–1250.
19. Dournes G, Yazbek J, Benhassen W, et al. 3D ultrashort echo time MRI of the lung using stack-of-spirals and spherical k -Space coverages: Evaluation in healthy volunteers and parenchymal diseases: Lung MRI With 3D UTE Spiral VIBE Sequence. *J Magn Reson Imaging.* 2018;<http://doi.wiley.com/10.1002/jmri.26212>. Accessed September 24, 2018.
20. 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;145(1):32–38.
21. Brody AS, Kosorok MR, Li Z, et al. Reproducibility of a scoring system for computed tomography scanning in cystic fibrosis. *J Thorac Imaging.* 2006;21(1):14–21.
22. O’Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet Lond Engl.* 2009;373(9678):1891–1904.
23. Quinton PM. Physiological Basis of Cystic Fibrosis: A Historical Perspective. *Physiol Rev.* 1999;79(1):S3–S22.
24. Pettit RS, Fellner C. CFTR Modulators for the Treatment of Cystic Fibrosis. :12.
25. Scotet V, Duguépérroux I, Saliou P, et al. Evidence for decline in the incidence of cystic fibrosis: a 35-year observational study in Brittany, France. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):14.
26. Thao N-K. Le test de la sueur : bonnes pratiques, seuils, difficultés, nouvelles données. 2018;17.
27. Quinton P, Molyneux L, Ip W, et al. β -Adrenergic Sweat Secretion as a Diagnostic Test for Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(8):732–739.
28. Rowe SM, Clancy JP, Wilschanski M. Nasal Potential Difference Measurements to Assess CFTR Ion Channel Activity. In: Amaral MD, Kunzelmann K, editors. *Cyst Fibros.* Totowa, NJ: Humana Press; 2011. p. 69–86http://link.springer.com/10.1007/978-1-61779-117-8_6. Accessed July 13, 2019.

29. Davies J, Sheridan H, Bell N, et al. Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D- CFTR mutation and preserved spirometry: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(8):630–638.
30. Servidoni MF, Sousa M, Vinagre AM, et al. Rectal forceps biopsy procedure in cystic fibrosis: technical aspects and patients perspective for clinical trials feasibility. 2013;12.
31. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the *G551D* Mutation. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1663–1672.
32. De Boeck K, Munck A, Walker S, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros*. 2014;13(6):674–680.
33. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, et al. Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. *Chest*. 2012;142(3):718–724.
34. Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, et al. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the *F508del-CFTR* mutation. *Thorax*. 2012;67(1):12–18.
35. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(2):107–118.
36. Teramoto S, Suzuki M, Matsui H, Ishii T, Matsuse T, Ouchi Y. Influence of age on diurnal variability in measurements of spirometric indices and respiratory pressures. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. 1999;36(6):487–492.
37. Helbich TH, Heinz-Peer G, Eichler I, et al. Cystic Fibrosis: CT Assessment of Lung Involvement in Children and Adults. *Radiology*. 1999;213(2):537–544.
38. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1991;179(3):783–788.
39. Rosenow T, Oudraad MCJ, Murray CP, et al. PRAGMA-CF. A Quantitative Structural Lung Disease Computed Tomography Outcome in Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1158–1165.
40. Strauss KJ, Goske MJ, Towbin AJ, et al. Pediatric Chest CT Diagnostic Reference Ranges: Development and Application. *Radiology*. 2017;284(1):219–227.
41. Miéville FA, Berteloot L, Grandjean A, et al. Model-based iterative reconstruction in pediatric chest CT: assessment of image quality in a prospective study of children with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol*. 2013;43(5):558–567.
42. Brady SL, Moore BM, Yee BS, Kaufman RA. Pediatric CT: Implementation of ASIR for Substantial Radiation Dose Reduction While Maintaining Pre-ASIR Image Noise. *Radiology*. 2014;270(1):223–231.
43. Martine R-J, Santangelo T, Colas L, et al. Radiation dose levels in pediatric chest CT: experience in 499 children evaluated with dual-source single-energy CT. *Pediatr Radiol*. 2017;47(2):161–168.

44. Villanueva-Meyer JE, Naeger DM, Courtier JL, et al. Pediatric chest CT at chest radiograph doses: when is the ultralow-dose chest CT clinically appropriate? *Emerg Radiol.* 2017;24(4):369–376.
45. Eichinger M, Heussel C-P, Kauczor H-U, Tiddens H, Puderbach M. Computed tomography and magnetic resonance imaging in cystic fibrosis lung disease. *J Magn Reson Imaging JMRI.* 2010;32(6):1370–1378.
46. Puderbach M, Eichinger M, Haeselbarth J, et al. Assessment of morphological MRI for pulmonary changes in cystic fibrosis (CF) patients: comparison to thin-section CT and chest x-ray. *Invest Radiol.* 2007;42(10):715–725.
47. Schaefer JF, Hector A, Schmidt K, et al. A semiquantitative MRI-Score can predict loss of lung function in patients with cystic fibrosis: Preliminary results. *Eur Radiol.* 2018;28(1):74–84.
48. Scholz O, Denecke T, Böttcher J, et al. MRI of cystic fibrosis lung manifestations: sequence evaluation and clinical outcome analysis. *Clin Radiol.* 2017;72(9):754–763.
49. Failo R, Wielopolski PA, Tiddens HAWM, Hop WCJ, Pozzi Mucelli R, Lequin MH. Lung morphology assessment using MRI: A robust ultra-short TR/TE 2D steady state free precession sequence used in cystic fibrosis patients. *Magn Reson Med.* 2009;61(2):299–306.
50. Tepper LA, Ciet P, Caudri D, Quittner AL, Utens EMWJ, Tiddens HAWM. Validating chest MRI to detect and monitor cystic fibrosis lung disease in a pediatric cohort. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(1):34–41.
51. Leutz-Schmidt P, Stahl M, Sommerburg O, et al. Non-contrast enhanced magnetic resonance imaging detects mosaic signal intensity in early cystic fibrosis lung disease. *Eur J Radiol.* 2018;101:178–183.
52. Wielpütz MO, Mall MA. Imaging modalities in cystic fibrosis: emerging role of MRI. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21(6):609–616.
53. Wielpütz MO, von Stackelberg O, Stahl M, et al. Multicentre standardisation of chest MRI as radiation-free outcome measure of lung disease in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2018;17(4):518–527.
54. Weiger M, Pruessmann KP. MRI with Zero Echo Time. In: Harris RK, editor. *Encycl Magn Reson.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012. p. emrstm1292<http://doi.wiley.com/10.1002/9780470034590.emrstm1292>. Accessed June 21, 2019.
55. Bae K, Jeon KN, Hwang MJ, et al. Comparison of lung imaging using three-dimensional ultrashort echo time and zero echo time sequences: preliminary study. *Eur Radiol.* 2019;29(5):2253–2262.
56. Amaxopoulou C, Gnannt R, Higashigaito K, Jung A, Kellenberger CJ. Structural and perfusion magnetic resonance imaging of the lung in cystic fibrosis. *Pediatr Radiol.* 2018;48(2):165–175.
57. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Relationship with Increasing Cumulative Dose of a Gadolinium-based Contrast Material. *Radiology.* 2014;270(3):834–841.

58. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol*. 2017;16(7):564–570.
59. Rozenfeld MN, Podberesky DJ. Gadolinium-based contrast agents in children. *Pediatr Radiol*. 2018;48(9):1188–1196.
60. Altes TA, Johnson M, Fidler M, et al. Use of hyperpolarized helium-3 MRI to assess response to ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2017;16(2):267–274.
61. Kaireit TF, Sorrentino SA, Renne J, et al. Functional lung MRI for regional monitoring of patients with cystic fibrosis. *PloS One*. 2017;12(12):e0187483.
62. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697–722.
63. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016;15(2):155–163.
64. Elie C, Colombet I. Méthodes d'estimation de la reproductibilité. *Sang Thromb Vaiss*. 2011;23(3):138–145.
65. de Jong PA. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2005;61(1):80–85.
66. Rao L, Tiller C, Coates C, et al. LUNG GROWTH IN INFANTS AND TODDLERS ASSESSED BY MULTI-SLICE COMPUTED TOMOGRAPHY. *Acad Radiol*. 2010;17(9):1128.
67. 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. *J Cyst Fibros*. 2015;14(1):84–89.
68. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324–1343.

ANNEXES

Annexe 1 : questionnaire CFQ-R utilisé

CFQ-R – Questionnaire (enfants de 12 à 13 ans – Format de réponse par l'enfant)

CFQ-R QUESTIONNAIRE MUCOVISCIDOSE – REVISE

Ces questions s'adressent à des enfants comme toi qui souffrent de mucoviscidose. Tes réponses nous aideront à mieux connaître cette maladie et la manière dont les traitements que tu m'as apportés de l'aide. Le fait de répondre à ces questions permet de t'aider toi et d'autres personnes comme toi à l'avenir.

Veuillez répondre à toutes les questions. Il n'y a pas de réponse bonne ou mauvaise ! Si tu ne sais pas très bien comment répondre, choisis la réponse qui correspond le mieux à ta situation.

Veuillez indiquer la réponse ou cocher la case correspondant le mieux à ces questions.

A. Quelle est ta date de naissance ?
Date : Mo Jour Année

B. Es-tu... ?
☐ de sexe masculin ☐ de sexe féminin

C. "Au cours des deux dernières semaines, est-ce que tu es allé en vacances, ou as-tu eu un séjour à l'école pour des raisons NON liées à tes problèmes de santé ?"
☐ Oui ☐ Non

D. Lequel des énoncés suivants décrit-il le mieux ton origine ethnique ?
☐ Canadien
☐ Américain d'origine africaine
☐ Hispanique
☐ Asiatique/orientale ou des îles Pacifique
☐ Nord d'Amérique ou de l'Alaska
☐ Autre (préciser SVP) :

E. Dans quelle classe/l'année es-tu actuellement ? (S'il s'agit de l'été, la classe que tu viens de terminer)
☐ CM2
☐ 6ème
☐ 5ème
☐ 4ème
☐ 3ème
☐ Non scolarisé(e)

☐ Ne préfère pas répondre à cette question

Coche la case correspondant à ta réponse.

Au cours des deux dernières semaines :

	Très vrai	Vrai dans l'ensemble	Un peu vrai	Pas du tout vrai
1. Tu as pu marcher aussi vite que les autres	☐	☐	☐	☐
2. Tu as pu monter les escaliers aussi vite que les autres	☐	☐	☐	☐
3. Tu as pu courir, sauter, et grimper comme tu en avais envie	☐	☐	☐	☐
4. Tu as pu courir aussi vite et aussi longtemps que les autres	☐	☐	☐	☐
5. Tu as pu faire tous les sports que tu avais envie de faire (nager, le foot, la danse, ou autres)	☐	☐	☐	☐
6. Tu as eu du mal à transporter ou à soulever des objets lourds tels que des livres, ton cartable, ou un sac à dos	☐	☐	☐	☐

Coche la case correspondant à ta réponse.

En au cours des deux dernières semaines, précise combien de fois :

	Toujours	Souvent	Parfois	Jamais
7. Tu t'es senti(e) fatigué(e)	☐	☐	☐	☐
8. Tu t'es mis(e) en colère	☐	☐	☐	☐
9. Tu as été grognon	☐	☐	☐	☐
10. Tu t'es senti(e) inquiet/inquiète	☐	☐	☐	☐
11. Tu t'es senti(e) triste	☐	☐	☐	☐
12. Tu as eu des difficultés à t'endormir	☐	☐	☐	☐
13. Tu as fait de mauvais rêves ou des cauchemars	☐	☐	☐	☐
14. Tu t'es senti(e) en pleine forme	☐	☐	☐	☐
15. Tu as eu du mal à manger	☐	☐	☐	☐

Coche la case correspondant à ta réponse.

En au cours des deux dernières semaines, précise combien de fois :

	Toujours	Souvent	Parfois	Jamais
16. Tu as dû t'arrêter de jouer pour suivre ton traitement	☐	☐	☐	☐
17. On t'a forcé à manger	☐	☐	☐	☐

Coche la case correspondant à ta réponse.

Au cours des deux dernières semaines :

	Très vrai	Vrai dans l'ensemble	Un peu vrai	Pas du tout vrai
18. Tu as pu effectuer tous tes traitements	☐	☐	☐	☐
19. Tu as mangé avec plaisir	☐	☐	☐	☐
20. Tu as passé beaucoup de temps avec tes ami(e)s	☐	☐	☐	☐
21. Tu es resté(e) à la maison plus que tu ne l'aurais voulu	☐	☐	☐	☐
22. Tu te sens à l'aise pour demander l'aide de tes ami(e)s ou d'un membre de ta famille ou d'un adulte	☐	☐	☐	☐
23. Tu t'es senti(e) exclu(e)	☐	☐	☐	☐
24. Tu as souvent invité des amis chez toi	☐	☐	☐	☐
25. D'autres enfants t'ont taquiné(e)	☐	☐	☐	☐
26. Tu t'es senti(e) suffisamment à l'aise pour parler de ta maladie avec d'autres personnes (amis, enseignants)	☐	☐	☐	☐
27. Tu penses être trop petit(e)	☐	☐	☐	☐
28. Tu penses être trop maigre	☐	☐	☐	☐
29. Tu t'es senti(e) physiquement différent(e) d'autres personnes de ton âge	☐	☐	☐	☐
30. Le fait de suivre ton traitement t'exhauste	☐	☐	☐	☐

Coche la case correspondant à ta réponse.

Indique-nous combien de fois au cours des deux dernières semaines :

	Toujours	Souvent	Parfois	Jamais
31. Tu as toussé pendant la journée	☐	☐	☐	☐
32. Tu t'es réveillé(e) pendant la nuit parce que tu toussais	☐	☐	☐	☐
33. Tu as dû tousser pour faire sortir des crachats	☐	☐	☐	☐
34. Tu as eu du mal à respirer	☐	☐	☐	☐
35. Tu as eu mal au ventre	☐	☐	☐	☐

Vérifiez que des réponses ont été apportées à toutes les questions.
Merci pour ta collaboration.



QUESTIONNAIRE MUCOVISCIDOSE – RÉVISE

Le fait de comprendre l'impact de votre maladie et des traitements sur votre vie de tous les jours peut aider notre équipe de soins de santé à mieux suivre votre état de santé et vos traitements. C'est pour cette raison que ce questionnaire a été spécifiquement élaboré pour des personnes avec mucoviscidose. Nous vous remercions de bien vouloir répondre à ce questionnaire.

Instructions : Les questions qui vous suivent portent sur votre santé actuelle, telle que vous la ressentez. Ces informations nous aideront à mieux comprendre comment vous sentez dans la vie de tous les jours. Veuillez répondre à toutes les questions. Il n'y a ni bonnes ni mauvaises réponses ! Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse qui correspond le mieux à votre situation.

Section I. Éléments démographiques

A. Quelle est votre date de naissance ?
Date

Mo	Jour	Année
----	------	-------

B. Quel est votre sexe ?
☐ masculin ☐ féminin

C. Au cours des deux dernières semaines, étiez-vous en vacances, vous étiez-vous absent(e) de l'école ou du travail pour des raisons NON liées à votre état de santé ?
☐ Oui ☐ Non

D. Quel est votre situation maritale actuelle ?

- ☐ Célibataire/jamais marié(e)
☐ Marié(e)
☐ Veuf/veuve
☐ Divorcé(e)
☐ Séparé(e)
☐ Remarié(e)
☐ Cohabitation

E. Lequel des énoncés suivants décrit-il le mieux votre origine ethnique ?

- ☐ Caucasienn
☐ Américain d'origine africaine
☐ Hispanique
☐ Asiatique/oriental ou des îles
Pacifique
☐ Natif d'Amérique ou de l'Alaska
☐ Autre (préciser SVP) :

☐ Je ne préfère pas répondre à cette question

F. Quel est votre niveau scolaire le plus élevé ?

- ☐ Niveau études secondaires ou inférieur
☐ Baccalauréat
☐ Enseignement professionnel/technique
☐ Premier cycle universitaire
☐ Deuxième cycle universitaire
☐ Troisième cycle universitaire

G. Parmi les énoncés suivants, quels sont ceux qui correspondent le mieux avec votre travail ou à votre situation scolaire actuelle ?

- ☐ Fréquentation scolaire en dehors de la maison
☐ Séances de formation à domicile
☐ Recherche d'emploi
☐ Travail à temps complet ou partiel (soit en dehors du domicile ou dans le cadre d'une activité professionnelle à domicile)
☐ Femme/homme d'intérieur
☐ Absence de l'école ou du travail pour des raisons de santé
☐ Je n'ai pas travaillé pour d'autres raisons

Section II. Qualité de vie

Au cours des deux dernières semaines, dans quelle mesure avez-vous eu des difficultés :

	Beaucoup de difficultés	Quelques difficultés	Un peu de difficultés	Aucune difficulté
1. À vous livrer à des exercices énergiques, tels que courir ou pratiquer un sport	☐	☐	☐	☐
2. Pour marcher aussi vite que les autres	☐	☐	☐	☐
3. Pour porter ou soulever des choses lourdes (livres, sacs de courses, cartables, ...)	☐	☐	☐	☐
4. Pour monter un étage	☐	☐	☐	☐
5. Pour monter les escaliers aussi vite que les autres	☐	☐	☐	☐

Au cours des deux dernières semaines, indiquez avec quelle fréquence :

	Toujours	Souvent	Parfois	Jamais
6. Vous vous êtes senti(e) en forme	☐	☐	☐	☐
7. Vous vous êtes senti(e) inquiet/inquiète	☐	☐	☐	☐
8. Vous vous êtes senti(e) inutile	☐	☐	☐	☐
9. Vous vous êtes fatigué(e)	☐	☐	☐	☐
10. Vous vous êtes senti(e) plein(e) d'énergie	☐	☐	☐	☐
11. Vous vous êtes senti(e) apaisé(e)	☐	☐	☐	☐
12. Vous vous êtes senti(e) triste	☐	☐	☐	☐

Veuillez entourer le chiffre correspondant à votre réponse. Choisissez une seule réponse à chaque question.

En pensant à votre état de santé au cours de ces deux dernières semaines, indiquez :

13. Dans quelle mesure vous avez du mal à marcher ?
1. Vous pouvez marcher longtemps et sans vous fatiguer ?
2. Vous pouvez marcher longtemps, mais cela vous fatigue ?
3. Vous ne pouvez pas marcher longtemps, car vous fatiguez vite ?
4. Vous évitez de marcher autant que possible, parce que cela vous fatigue trop ?
14. Comment vous sentez-vous vis-à-vis de la nourriture ?
1. Le simple fait de penser à manger vous rend malade
2. Il ne vous arrive jamais d'apprécier de la nourriture
3. Il vous arrive parfois de manger avec plaisir
4. C'est toujours un plaisir pour vous de manger
15. Dans quelle mesure vos traitements rendent-ils votre vie quotidienne plus difficile ?
1. Pas du tout
2. Peu de
3. Modérément
4. Beaucoup



©2000, Quimbe, Modi, Watrous and Messer. Révisé 2002. CFQ-R, Teas/Adult, French Version 2.0

Page 2 sur 4



©2000, Quimbe, Modi, Watrous and Messer. Révisé 2002. CFQ-R, Teas/Adult, French Version 2.0

Page 1 sur 4

16. Combien de temps consacrez-vous chaque jour à vos traitements ?

1. Beaucoup
2. Modérément
3. Un peu
4. Pas beaucoup

17. Dans quelle mesure vous est-il difficile de suivre vos traitements (y compris vos médicaments) chaque jour ?

1. Pas du tout
2. Un peu
3. Modérément
4. Tout à fait

18. Quel est, à votre avis, votre état de santé actuel ?

1. Excellent
2. Bon
3. Satisfaisant
4. Mauvais

Sélectionnez une case correspondant à votre réponse.

En réfléchissant à votre état de santé au cours de ces deux dernières semaines, indiquez dans quelle mesure chacune des phrases ci-après est vraie ou fausse en ce qui vous concerne.

	Très vrai	Plutôt vrai	Plutôt faux	Très faux
19. J'ai du mal à récupérer après un effort physique	☐	☐	☐	☐
20. Je dois limiter mes activités énergiques telles que la course ou les sports	☐	☐	☐	☐
21. Je dois me forcer pour manger	☐	☐	☐	☐
22. Je dois rester chez moi plus que je ne le voudrais	☐	☐	☐	☐
23. Je me sens suffisamment à l'aise pour parler de ma maladie avec d'autres	☐	☐	☐	☐
24. Je me sens trop maigre	☐	☐	☐	☐
25. J'ai l'impression de paraître différent(e) des autres personnes de mon âge	☐	☐	☐	☐
26. Je ne me sens pas sûr/sûre de moi à cause de mon apparence physique	☐	☐	☐	☐
27. Les gens ont peur que je ne sois contagieux/contagieuse	☐	☐	☐	☐
28. Je rencontre beaucoup mes amis	☐	☐	☐	☐
29. J'ai l'impression que ma toux gêne les autres	☐	☐	☐	☐
30. Je n'hésite pas à sortir le soir	☐	☐	☐	☐
31. Je me sens souvent seul(e)	☐	☐	☐	☐
32. Je me sens en bonne santé	☐	☐	☐	☐
33. Il m'est difficile de faire des projets d'avenir (par exemple aller à l'université, me marier, progresser dans ma carrière, etc.)	☐	☐	☐	☐
34. Je mène une vie normale	☐	☐	☐	☐

Section III. École, travail ou activités quotidiennes

Les Questions 35 à 38 traitent de l'école, du travail ou d'autres tâches quotidiennes.

35. Dans quelle mesure avez-vous eu du mal à vous tenir à jour dans votre travail scolaire, professionnel, ou d'autres activités quotidiennes au cours des deux dernières semaines ?

1. Vous n'avez pas eu de mal à suivre
2. Vous êtes parvenu(e) à rester à jour mais cela a été difficile
3. Vous avez été en retard
4. Vous n'êtes pas parvenu(e) du tout à accomplir ces activités

36. Combien de fois avez-vous manqué l'école, vous êtes-vous absent(e) du travail, ou n'avez-vous pas été en mesure de passer à bien vos activités quotidiennes au cours des deux dernières semaines à cause de votre maladie ou des traitements ?

- ☐ Toujours ☐ Souvent ☐ Parfois ☐ Jamais

37. Avec quelle fréquence la mucoviscidose vous empêche-t-elle d'atteindre vos objectifs scolaires, professionnels ou personnels ?

- ☐ Toujours ☐ Souvent ☐ Parfois ☐ Jamais

38. Avec quelle fréquence la mucoviscidose vous empêche-t-elle de faire vos courses habituelles (vos achats ou aller à la banque, par exemple) ?

- ☐ Toujours ☐ Souvent ☐ Parfois ☐ Jamais

Section IV. Difficultés symptomatiques

Indiquez dans quelle mesure vous avez ressenti des difficultés au cours des deux dernières semaines.

	Beaucoup	Plutôt	Un peu	Pas du tout
39. Avez-vous eu du mal à prendre du poids ?	☐	☐	☐	☐
40. Avez-vous été congestionné(e) ?	☐	☐	☐	☐
41. Avez-vous toussé pendant la journée ?	☐	☐	☐	☐
42. Avez-vous toussé pour faire sortir les crachats	☐	☐	☐	☐

43. Vos crachats ont été surtout : ☐ Clairs ☐ Clairs à jaunâtres ☐ Verdâtres

☐ Verdâtres avec des traces de sang (Ne sait pas)

Combien de fois au cours des deux dernières semaines :

	Toujours	Souvent	Parfois	Jamais
44. Avez-vous eu des affaiblissements ?	☐	☐	☐	☐
45. Avez-vous eu du mal à respirer ?	☐	☐	☐	☐
46. Vous êtes-vous réveillé(e) pendant la nuit parce que vous toussiez ?	☐	☐	☐	☐
47. Avez-vous souffert de gaz ?	☐	☐	☐	☐
48. Avez-vous eu de la diarrhée ?	☐	☐	☐	☐
49. Avez-vous eu mal au ventre ?	☐	☐	☐	☐
50. Avez-vous eu des problèmes pour manger ?	☐	☐	☐	☐

Assurez-vous que vous avez répondu à toutes les questions.

Merci de votre collaboration



©2000, Quimbe, Modi, Watrous and Messer. Révisé 2002. CFQ-R, Teas/Adult, French Version 2.0

Page 4 sur 4

PERMIS D'IMPRIMER

A 3D-ZTE-based MRI score of lung disease in Cystic Fibrosis and assessment under lumacaftor/ivacaftor therapy in teenagers and young adults

Thanks to recent improvements in lung parenchymal evaluation by sequences such as tridimensional Zero-Time Echo (3D-ZTE), MRI is an emerging alternative compared to the cumulated radiation risk of CT for the routine assessment of lung disease in patients with cystic fibrosis (CF). MRI could be applied as endpoint in clinical trials of Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR) modulator therapy.

The aim of this work was to evaluate the inter-reader reproducibility and correlation with pulmonary function tests (PFTs) and sweat tests of a 3D-ZTE-based morphological severity score of lung disease in CF, in patients with different severity range, treated with CFTR modulator therapy.

From July 2016 to December 2017, 28 teenagers and young adults (age > 12 years), homozygous for the F508del-CFTR mutation were included in a monocentric prospective study, and underwent MRI at baseline and/or at 6 months of CFTR modulator therapy. A lobe based analysis was performed for bronchiectasis, wall thickening, mucus plugging, consolidation, mosaic attenuation. Inter-reader agreement of the MRI-CF score and correlation with PFTs and sweat tests were assessed.

45 MRI exams, from 28 patients (median age 14.5 years, 53.6% males), were analyzed. Our CF-MRI score showed good to excellent inter-reader agreement (Intraclass Correlation Coefficient of 0.87, $CI_{95\%}=0.78-0.93$) and was significantly correlated with FEV1% ($p=-0.68$; $p<0.001$). 17 patients underwent MRI at baseline and 6 months of CFTR modulator therapy. Their MRI score did not improve significantly, and this correlated to the absence of significant change in their FEV1% ($p=0.98$ and 0.32 , respectively).

MRI, including a 3D-ZTE sequence, is a valuable tool to monitor lung disease in CF. Our CF-MRI score is reproducible and applicable for evaluation of a large spectrum of CF lung disease severity.

Keywords: lung MRI, Zero-Time-Echo, Cystic fibrosis, F508del homozygous, CFTR modulators, pediatrics

Université Paris Descartes - Faculté de Médecine Paris Descartes

15, rue de l'Ecole de Médecine - 75270 Paris cedex 06

 Except where otherwise noted, this work is licensed under <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Un score IRM de l'atteinte pulmonaire basé sur la séquence ZTE dans la mucoviscidose: application sous lumacaftor/ivacaftor chez des adolescents et de jeunes adultes

Grâce aux améliorations techniques récentes pour l'évaluation du parenchyme pulmonaire, comme la séquence tridimensionnelle à Temps d'Echo nul (3D-ZTE), l'IRM est une alternative d'intérêt croissant comparativement au scanner et à son irradiation cumulée pour l'évaluation de l'atteinte pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose. L'IRM pourrait être utilisée comme mesure dans les essais thérapeutiques étudiant les modulateurs du canal CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator).

Le but de ce travail était d'évaluer la reproductibilité inter-observateur, la corrélation avec les EFR (épreuves fonctionnelles respiratoires) et le test de la sueur, d'un score IRM morphologique basé sur la séquence ZTE pour évaluer la sévérité de l'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose, chez des patients avec une atteinte clinique variée, sous modulateurs du canal CFTR.

De juillet 2016 à décembre 2017, 28 adolescents et jeunes adultes (âge > 12 ans), homozygotes pour la mutation F508del, ont été inclus dans notre étude prospective monocentrique, et ont passé une IRM à l'inclusion et à 6 mois de traitement. Une analyse par lobe a été réalisée, étudiant dilatation des bronches, épaississement des parois bronchiques, impactions mucoïdes, consolidation, aspect en mosaïque. L'accord inter-observateur du score IRM, sa corrélation avec les EFR et le test de la sueur ont été réalisés.

45 examens IRM, de 28 patients (âge médian 14,5 ans, 54% de sexe masculin), ont été analysées. Notre score global montrait une bonne reproductibilité interobservateur (Coefficient de Corrélation Intraclass 0,87, CI_{95%}=0,78-0,93), et était corrélé de façon statistiquement significative au VEMS ($p=0,68$; $p<0,001$) (Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde). 17 patients ont réalisé une IRM au début et à 6 mois de traitement ; leurs scores IRM n'ont pas été significativement modifiés, de même que leur VEMS ($p=0,98$ et $0,32$, respectivement).

L'IRM pulmonaire, et notamment la séquence 3D-ZTE, est un outil intéressant pour évaluer l'atteinte pulmonaire dans la mucoviscidose. Notre score IRM est reproductible et applicable à une large gamme de sévérité de la maladie.

Mots-clés: IRM thoracique, ZTE, Temps d'Echo nul, mucoviscidose, homozygotes F508del, nouvelles thérapies, modulateurs du CFTR, pédiatrie

Université Paris Descartes - Faculté de Médecine Paris Descartes

15, rue de l'Ecole de Médecine - 75270 Paris cedex 06