



HAL
open science

Évolution du scanner thoracique à un an d'un traitement par Lumacaftor-Ivacaftor chez des adolescents atteints de mucoviscidose homozygote F508del

Laurène Roussel

► **To cite this version:**

Laurène Roussel. Évolution du scanner thoracique à un an d'un traitement par Lumacaftor-Ivacaftor chez des adolescents atteints de mucoviscidose homozygote F508del. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03335800

HAL Id: dumas-03335800

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03335800>

Submitted on 6 Sep 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.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

Année 2020-2021

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Par

ROUSSEL Laurène

Née le 26/01/1991 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 28 mai 2021

**EVOLUTION DU SCANNER THORACIQUE A UN AN D'UN
TRAITEMENT PAR LUMACAF TOR-IVACAF TOR CHEZ DES
ADOLESCENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE HOMOZYGOTE
F508del.**

PRESIDENT DE JURY : Professeur MARGUET Christophe

DIRECTEUR DE THESE : Professeur MARGUET Christophe

MEMBRES DU JURY : Professeur THIBERVILLE Luc

Professeur DACHER Jean-Nicolas

Docteur MORISSE-PRADIER Hélène

Docteur HASSANI Adnan

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME** HCN Cardiologie

Mme Gisèle **APTER** Havre Pédopsychiatrie

Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR** HCN Chirurgie plastique

Mr Jean-Marc **BASTE** HCN Chirurgie Thoracique

Mr Fabrice **BAUER** HCN Cardiologie

Mme Soumeya **BEKRI** HCN Biochimie et biologie moléculaire

Mr Ygal **BENHAMOU** HCN Médecine interne

Mr Jacques **BENICHOU** HCN Bio statistiques et informatique médicale

Mr Olivier **BOYER** UFR Immunologie

Mme Sophie **CANDON** HCN Immunologie

Mr François **CARON** HCN Maladies infectieuses et tropicales

Mr Philippe **CHASSAGNE** HCN Médecine interne (gériatrie)

Mr Moïse **COEFFIER** HCN Nutrition

Mr Vincent **COMPERE** HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mr Jean-Nicolas **CORNU** HCN Urologie

Mr Antoine **CUVELIER** HB Pneumologie

Mr Jean-Nicolas **DACHER** HCN Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI** HCN Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE** HCN Nutrition
Mr Stéphane **DERREY** HCN Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE** CHB Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET** HCN Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET** SJ Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY** CHB Radiothérapie
Mr Frank **DUJARDIN** HCN Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC** HCN Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND** HCN Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL** HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF** HCN Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE** HCN Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry **FREBOURG** UFR Génétique
Mr Pierre **FREGER** (*surnombre*) HCN Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO** HCN Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN** HCN Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN** HCN Pédiopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL** HCN Physiologie
Mr Dominique **GUERROT** HCN Néphrologie
Mme Julie **GUEUDRY** HCN Ophtalmologie
Mr Olivier **GUILLIN** HCN Psychiatrie Adultes
Mr Claude **HOUDAYER** HCN Génétique
Mr Fabrice **JARDIN** CHB Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY** HCN Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY** HCN Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra **LAMIA** Havre Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE** HCN Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH** HCN Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé **LEFEBVRE** HB Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE** HCN Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI** HCN Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE** HCN Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA** HCN Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER** HCN Chirurgie cardiaque
M. David **MALTETE** HCN Neurologie
Mr Christophe **MARGUET** HCN Pédiatrie

Mme Isabelle **MARIE** HCN Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE** HCN Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU** HCN Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET** HCN Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE** HCN Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL** HCN Hépatogastro-entérologie
M. Benoit **MISSET** (*détachement*) HCN Réanimation Médicale
Mr Marc **MURAINÉ** HCN Ophtalmologie
Mr Christian **PFISTER** HCN Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER** HCN Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER** HCN Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST** HCN Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** (*détachement*) HCN Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD** UFR Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES** HCN Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN** (*détachement*) HCN Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN** HCN Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu **SALAUN** HCN Pneumologie
Mr Guillaume **SAVOYE** HCN Hépatogastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET** HCN Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER** HCN Pédiatrie
Mr Lilian **SCHWARZ** HCN Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel **SCOTTE** HCN Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION** HCN Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE** HCN Pneumologie
Mr Hervé **TILLY** (*surnombre*) CHB Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL** HCN Médecine Légale
Mr Olivier **TROST** HCN Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH** HCN Chirurgie digestive
Mr Benoît **VEBER** HCN Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA** CHB Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN** Les Herbiers Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK** HCN Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ** HC Rhumatologie
Mr David **WALLON** HCN Neurologie
Mme Marie-Laure **WELTER** HCN Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate **ACHAMRAH** HCN Nutrition
Mme Elodie **ALESSANDRI-GRADT** HCN Virologie
Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG** HCN Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel **BESNIER** HCN Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole **BRASSE LAGNEL** HCN Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS** HCN Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET** HCN Hématologie
Mme Mireille **CASTANET** HCN Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN** HCN Neurophysiologie
M. Vianney **GILARD** HCN Neurochirurgie
Mr Serge **JACQUOT** UFR Immunologie
Mr Joël **LADNER** HCN Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE** UFR Biologie cellulaire
M. Florent **MARGUET** HCN Histologie
Mme Chloé **MELCHIOR** HCN Gastroentérologie
M. Sébastien **MIRANDA** HCN Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas **MOUREZ** (*détachement*) HCN Virologie
Mr Gaël **NICOLAS** UFR Génétique
Mme Muriel **QUILLARD** HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN** HCN Médecine du Travail
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER** HCN Génétique
M. Abdellah **TEBANI** HCN Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN** HCN Anatomie
Mr Julien **WILS** HCN Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE** UFR Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL** UFR Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine **SAULNIER** UFR Biologie

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy **BELLIEN** (PU-PH) Pharmacologie
Mr Thierry **BESSON** Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite) Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS** Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI** Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR** Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH) Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite) Toxicologie
Mme Christelle **MONTEIL** Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH) Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH) Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS** Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE** Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile **BARBOT** Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric **BOUNOURE** Pharmacie Galénique
Mr Thomas **CASTANHEIRO MATIAS** Chimie Organique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI** Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)** Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON** Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB** Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE** Biochimie
Mme Nathalie **DOURMAP** Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC** Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER** Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH) Parasitologie

Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA** Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT** Botanique
Mr Chervin **HASSEL** Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline **LECOINTRE** Physiologie
Mme Hong **LU** Biologie
Mme Marine **MALLETER** Toxicologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH) Immunologie
M. Romy **RAZAKANDRAINIBÉ** Parasitologie
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT** Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA** Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA** Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE** Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER** Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ** Pharmacie officinale
Mme Caroline **BERTOUX** Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN** Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN** Virologie
M. Henri **GONDÉ** Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina **GUAOUA-ELJADDI** Informatique
Mme Clémence **MEAUSOONE** Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI** Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT** Chimie Générale et minérale

Mr Thierry **BESSON** Chimie thérapeutique

Mr Abdeslam **CHAGRAOUI** Physiologie

Mme Elisabeth **CHOSSON** Botanique

Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB** Législation et économie de la santé

Mme Isabelle **DUBUS** Biochimie

Mr Abdelhakim **EL OMRI** Pharmacognosie

Mr François **ESTOUR** Chimie organique

Mr Loïc **FAVENNEC** Parasitologie

Mr Michel **GUERBET** Toxicologie

Mme Martine **PESTEL-CARON** Microbiologie

Mr Mohamed **SKIBA** Pharmacie galénique

Mr Rémi **VARIN** Pharmacie clinique

M. Jean-Marie **VAUGEOIS** Pharmacologie

Mr Philippe **VERITE** Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med) Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med) Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (med) Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain **FRAINEAU** (med) Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med) Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (med) Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel **LETELLIER** (med) Physiologie

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med) Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET** Sciences du langage, orthophonie

Mme Anne-Sophie **PEZZINO** Orthophonie

Mme Christine **RONDANINO** (med) Physiologie de la reproduction

Mr Youssan Var **TAN** Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med) Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien **VALET**

HCN - Hôpital Charles Nicolle HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Professeur Christophe Marguet,

Merci pour votre encadrement tout au long de mon internat, de votre aide et des connaissances immenses que vous m'avez transmises. Grâce à vous, je quitte Rouen formé à la pneumologie et à la mucoviscidose, avec des idées novatrices.

Professeur Luc Thiberville,

Merci de m'avoir accueilli dans votre service de pneumologie avec autant de bienveillance. Je garde un excellent souvenir de ce moment, autant pour les connaissances apprises, que pour la gentillesse de toute l'équipe.

Professeur Jean-Nicolas Dacher,

Merci de me faire l'honneur de juger ma thèse.

Docteur Hélène Morisse-Pradier,

Merci à toi pour toute ta gentillesse, ta patience, ta bienveillance et ta pédagogie. Toutes ces consultations à tes côtés ont été très riches scientifiquement mais aussi humainement. Les lundi après-midi vont me manquer. Tu es pour moi un exemple à suivre.

Docteur Adnan Hassani,

Merci à toi pour ta bonne humeur en permanence, ta disponibilité sans faille et d'avoir accueilli une pédiatre parmi les radiologues. Ces vacances de scanner à tes côtés ont été extrêmement enrichissantes, merci d'avoir toujours pris le temps de répondre à mes questions, même si je te mettais en retard. Cela a été un réel plaisir de travailler avec toi.

A mes chefs,

A l'équipe de pneumo-pédiatrie, Juliette, Mariam, Laure, Isabelle & Marc, merci à vous tous, de m'avoir formé. Ce fut un grand plaisir d'avoir appris à vos côtés, merci pour votre gentillesse, votre écoute, votre rigueur et votre disponibilité.

A l'équipe de pédiatrie, Edouard, Clémentine, Claire & Ferielle, merci pour toutes ces années à vos côtés, de m'avoir appris la pédiatrie, d'avoir toujours été disponible et cela toujours dans la bonne humeur et dans la joie.

A l'équipe de néonatalogie et de réanimation, Pr Marret, Stéphanie, Caroline, Alexandra, Stéphane, Aurélie, Sophie & Thierry, merci pour votre apprentissage, votre patience, dans une ambiance toujours très chaleureuse. Merci d'être aussi présent avec nous.

A l'équipe de pneumologie adulte, Maxime, Mathilde, Agathe, Suzanna, Samy, Mathieu, Stéphanie & Elodie, merci d'avoir accueilli la « petite » pédiatrie dans ce monde de grand avec autant de prévenance. J'ai passé un super moment avec vous, tout en apprenant énormément.

A l'équipe du CRCM, et tout particulièrement, merci à Christine, Viviane & Sophie, vous êtes des personnes formidables, avec beaucoup de savoir et de connaissance que vous m'avez transmises. Mais surtout merci pour vos personnalités bienveillantes et humaines. Merci de m'avoir laissé occuper votre bureau dans la bonne humeur et de m'avoir aidé pour mon mémoire et ma thèse.

A mes ami(e)s,

Cécile, ma première et « dernière » rencontre, ce stage en réanimation, fut un superbe moment (qui l'eut cru ?!), merci pour ton soutien, d'avoir essayé de m'apprendre la cardiologie et surtout pour ces innombrables fous rires.

Raphaël, merci pour ta bonne humeur et ta gentillesse à tout épreuve et merci pour les gâteaux !

Nawaf, j'ai été très contente de te découvrir, tu es d'une patience & d'une gentillesse inégalable.

Florian, Solène, Fatma, merci à vous d'avoir été des supers co-internes tout au long de notre internat.

Claire, merci pour ta gentillesse, ta douceur. Tu feras un formidable médecin.

Victor, Léa, Faustine, Damien & Pauline, vous avez été des co-internes géniaux, ce semestre restera toujours en mémoire, ces moments de fous rires, d'entraide et de fêtes. Merci à vous de m'avoir fait passer ce semestre génial.

Boris, tu es une personne superbe, merci d'avoir toujours été présent avec ton humour décalé et ton écoute.

Kévin, mon petit pote, merci pour ce semestre génial à tes côtés, tu resteras pour moi une personne superbe.

Richard, toutes ces bières avec toi on était des moments de plaisir, merci pour ton écoute et nos discussions interminables.

Faisal, j'espère que tu ne finiras pas trop migraineux, en tout cas, ça a été un réel plaisir de te rencontrer.

Justine, merci pour tes brookies ! Et surtout pour ta gentillesse absolue et tes conseils en allergologie.

Christelle, ma petite Christelle, merci à toi pour toutes nos après-midis de discussions et de rires. Merci d'avoir pris le temps pour ma thèse, pour Word & surtout de m'avoir fait passer une superbe fin d'internat. Tu es une personne formidable.

Aux copains de pneumologie, Benjamin, Guillaume, Juliette, Kinan, Nicolas & Edouard, merci à vous pour ce superbe semestre et tous ces verres du mardi. Cela aura été 6 mois de rigolade et de bonne humeur à vos côtés.

Marielle & Bénédicte, les filles, merci d'être vous, pour tous ces moments autour de bouteilles de vins, pour votre bonne humeur, votre gentillesse, vous avez embelli mon internat. Et merci Marielle, pour ta relecture.

Robine & Gauthier, les garçons, vous êtes des personnes formidables, merci d'avoir toujours été présents, pour ta bonne humeur Gauthier et pour ton humour parfois douteux Robine.

Julien, merci à toi pour ton investissement dans ma thèse et toutes tes explications en radiologie.

Aux copines de toujours, Camille, Margaux, Coralie, Noémie, Lucie, Lise, Julie, Rima & Héloïse, merci d'être toujours là depuis toutes ces années, à tous nos souvenirs et à toutes les belles choses qu'ils nous restent à découvrir, j'espère vite vous revoir.

Cécilia, des vacances au soleil (ou parfois sous la pluie), des années d'externat, puis d'internat, nous voilà bientôt grande toutes les deux, merci à toi d'être là, malgré la distance, tu restes pour moi une personne unique et merveilleuse.

A ma famille,

A mon petit frère adoré, Samuel, tu es pour moi la meilleure personne qu'il puisse exister, merci à toi d'être toujours là quand j'en ai besoin.

A mes parents, merci de m'avoir toujours encouragé, d'avoir toujours été présents pour moi. J'ai énormément de chance de vous avoir à mes côtés.

Mamie Jeanne, tu es mon rayon de soleil, merci d'être un exemple de femme accomplie pour moi.

Mamie Christiane, mon deuxième rayon de soleil, merci d'être une grand-mère aussi géniale et moderne.

Jannick, merci de m'avoir fait aimer les sciences en première, car oui c'est toi la première à m'avoir appris le mécanisme de la lumière ou de la chimie. Merci d'être présente pour moi.

Merci à tout le monde, de m'avoir permis d'avancer pour en arriver à ce jour.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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

Table des matières

I	INTRODUCTION	20
II	GENERALITES	22
II.1	MUCOVISCIDOSE	22
II.1.1	EPIDEMIOLOGIE	22
II.1.2	PHYSIOPATHOLOGIE	24
II.1.2.1	Génétique	24
II.1.2.2	Protéine	26
II.1.2.3	Relation génotype-phénotype	30
II.1.3	DIAGNOSTIC	32
II.1.3.1	Diagnostic néonatal	32
II.1.3.2	Diagnostic anténatal	35
II.1.3.3	Test de la sueur	35
II.1.3.4	Conseil génétique	36
II.1.4	MANIFESTATIONS CLINIQUES & THERAPEUTIQUES	37
II.1.4.1	RESPIRATOIRES	37
II.1.4.1.1	Inflammation	37
II.1.4.1.2	Infections bactériennes	38
II.1.4.1.3	Infections fongiques	40
II.1.4.1.4	Infections virales	40
II.1.4.1.5	Complications	41
II.1.4.1.5.1	Exacerbation	41
II.1.4.1.5.2	Hémoptysie	42
II.1.4.1.5.3	Pneumothorax	42
II.1.4.1.5.4	Insuffisance respiratoire aiguë	42
II.1.4.1.5.5	Insuffisance respiratoire chronique	43
II.1.4.2	ORL	44
II.1.4.3	DIGESTIVES	45
II.1.4.4	GENITALES	47
II.1.4.5	AUTRES	47
II.1.4.5.1	Croissance & os	47
II.1.4.5.2	Diabète	48
II.1.4.5.3	Néphrologiques & urologiques	49
II.1.4.5.4	Psychologiques	49
II.1.5	SURVEILLANCE	49
II.1.5.1	Respiratoire	49
II.1.5.2	Autres	50
II.1.6	EVOLUTION	51
II.1.6.1	Pronostic	51
II.1.6.2	Nouvelles thérapies	52
II.2	ORKAMBI	54
II.2.1	THERAPIE PROTEINIQUE	54
II.2.1.1	Historique	54
II.2.1.2	Développement	55
II.2.2	IVACAFTOR : MECANISME D’ACTION	56
II.2.3	LUMACAFTOR : MECANISME D’ACTION	57
II.2.3.1	Physiopathologie F508del-CFTR	57
II.2.3.2	Pharmacologie lumacaftor	57

II.2.4	ORKAMBI EN PRATIQUE	58
II.2.4.1	Effets cliniques.....	58
II.2.4.2	Indication.....	61
II.2.4.3	Surveillance	61
II.2.4.4	Effets secondaires.....	62
II.2.4.5	Coût	64
II.3	IMAGERIE THORACIQUE.....	67
II.3.1	CONTEXTE.....	67
II.3.2	TDM ET MUCOVISCIDOSE	68
II.3.2.1	Intérêt et études.....	68
II.3.2.2	Lésions.....	71
II.3.3	TECHNIQUES.....	74
II.3.3.1	Généralités	74
II.3.3.2	Techniques spécifiques.....	74
II.3.3.2.1	Projections d'intensité minimale.....	74
II.3.3.2.2	Acquisitions expiratoires.....	74
II.3.3.2.3	TDM thoracique à respiration libre	75
II.3.4	EFFETS SECONDAIRES.....	76
II.3.4.1	Dose efficace cumulative.....	76
II.3.4.2	Optimisation de la radiation et des paramètres de TDM	78
II.3.5	IRM THORACIQUE ET AVENIR.....	80
III	ETUDE.....	82
III.1	METHODE.....	82
III.1.1	Contexte & objectif	82
III.1.2	Population	82
III.1.3	Lumacaftor-ivacaftor.....	84
III.1.4	Investigation spécifique : Scanner thoracique	84
III.1.5	Statistiques.....	85
III.2	RESULTATS	86
III.2.1	Population	86
III.2.2	Evaluation lumacaftor-ivacaftor.....	88
III.2.2.1	Test de la sueur	88
III.2.2.2	Nutritionnelle	88
III.2.2.3	Microbiologie, antibiothérapie et antifongique	88
III.2.2.4	Exploration fonctionnelle respiratoire	92
III.2.2.5	Scanner thoracique.....	95
III.3	DISCUSSION.....	100
III.3.1	TDM thoracique	100
III.3.2	Autres paramètres	105
III.3.3	Avenir	107
III.3.4	Biais & forces.....	109
III.4	CONCLUSION	110
IV	ANNEXES	111
V	BIBLIOGRAPHIE.....	112
VI	LEXIQUE.....	128

I INTRODUCTION

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies autosomiques récessives dans la population nord-européenne. En France, elle touche un enfant sur 4500. Elle est due à un dysfonctionnement ou à une absence de la protéine CFTR entraînant une atteinte multi-organe avec une atteinte respiratoire grevant le pronostic. Cette protéine est impliquée dans les échanges trans cellulaires, notamment les transferts intraépithéliaux du chlorure (Cl^-) et du sodium (Na^+). Cela a pour conséquences une anomalie d'hydratation de l'épithélium respiratoire et un défaut de clairance mucociliaire, entraînant une obstruction des voies aériennes distales par des sécrétions peu mobiles et anormalement visqueuses où les germes restent englués ^{1,2}. Actuellement, plus de 2000 mutations sont décrites. La plus fréquente est la mutation F508del (70 % à l'état hétérozygote et 50 % à l'état homozygote). Cette mutation entraîne une perturbation de la maturation cellulaire de la protéine CFTR (anomalie de la glycosylation), entraînant à son tour un défaut de ciblage vers la membrane plasmique. Elle n'est donc pas adressée au bon endroit et reste en général localisée dans le cytoplasme où elle est dégradée par un protéasome. Ainsi, soit la protéine CFTR est absente, soit présente en quantité réduite. L'identification des mutations du gène CFTR a pu permettre de développer de nouvelles thérapeutiques ³. Avant les premières thérapies protéïniques, les traitements étaient principalement symptomatiques en ayant pour but principal de retarder les complications respiratoires et supplémer les carences. Malgré l'amélioration de ces traitements au fur et à mesure des années, la transplantation pulmonaire reste le traitement de dernier recours avec une survie à 5 ans de 70 % et à 10 ans de 50 % ⁴.

Actuellement, des nouvelles molécules spécifiques des mutations de CFTR font leurs apparitions et permettent de restaurer en partie une activité de la protéine CFTR. Le dernier traitement mis sur le marché est lumacaftor-ivacaftor (ORKAMBI®). Le lumacaftor (VX-809) joue un rôle de correcteur CFTR en restaurant la maturation et le trafic cellulaire de la protéine CFTR en stabilisant son repliement. L'ivacaftor (VX-770) joue un rôle de potentialisateur de CFTR en restaurant le transport du canal CFTR permettant d'augmenter la probabilité de son ouverture ^{5,6}. L'innocuité et l'efficacité du lumacaftor-ivacaftor ont été initialement décrites lors des essais cliniques de phase 3 chez les patients âgés de plus de 12 ans atteints de mucoviscidose F508del à l'état homozygote ^{7,8}. Il a été constaté une amélioration de la

fonction pulmonaire, une réduction des exacerbations et une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) ayant conduit à son approbation par la Food and Drug Administration et par l'Agence Européenne des médicaments en 2015. Cependant les effets cliniques et fonctionnels modérés du lumacaftor-ivacaftor et son coût non négligeable ont conduit à de multiples études observationnelles dans un environnement réel^{9,10}, notamment en France¹¹.

A notre connaissance, il n'existe pas encore d'étude évaluant l'utilisation du scanner thoracique comme outil permettant de mesurer l'efficacité du lumacaftor-ivacaftor. Cela a été réalisé à propos de l'ivacaftor (KALYDECO[®])^{12,13}. Les études retrouvaient une diminution des signes pathologiques au scanner thoracique après instauration d'ivacaftor.

Nous avons analysé les scanners thoraciques avant et à 1 an de l'instauration d'un traitement par lumacaftor-ivacaftor, ainsi que les données fonctionnelles, anthropométriques et microbiologiques chez les enfants âgés de 12 à 18 ans.

II GENERALITES

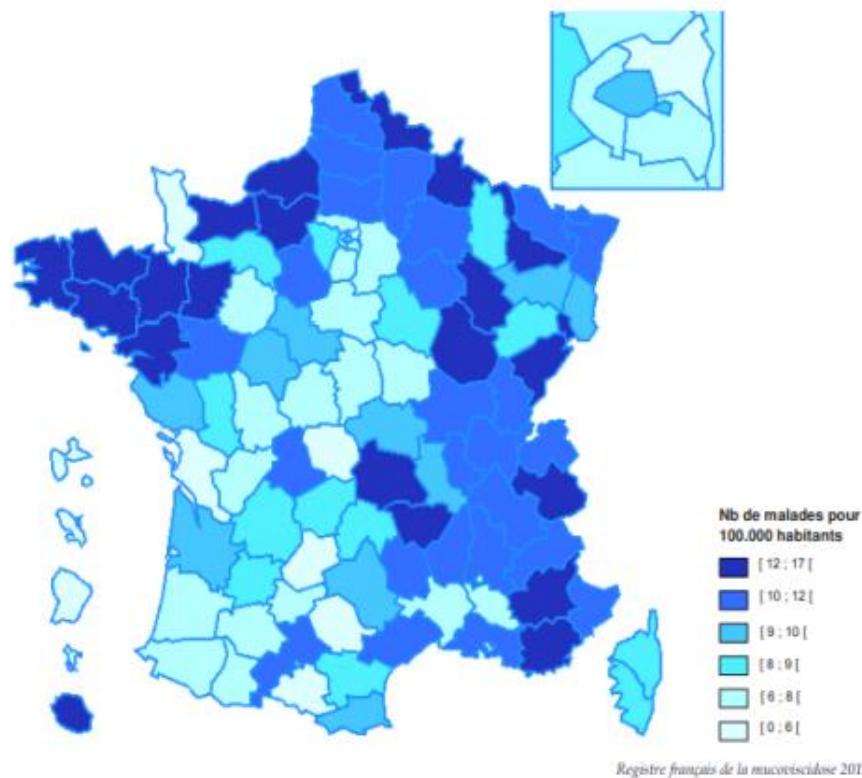
II.1 MUCOVISCIDOSE

II.1.1 EPIDEMIOLOGIE

La mucoviscidose est la maladie autosomique récessive létale la plus courante dans le monde chez les caucasiens. On estime que 75 000 personnes sont atteintes de cette maladie et que dans la population caucasienne 1 personne sur 25 à 30 est porteuse du gène CFTR. En France, son incidence estimée à 1 cas sur 4 700 naissances avec une variabilité inter-régionale (gradient Nord-Sud variant de 1/3000 à 1/7000) ¹⁴⁻¹⁷. Actuellement, le nombre de patients atteints de mucoviscidose est de 7000 à 8000 patients en France dont 43 % d'enfants (*registre français de la mucoviscidose 2017*). La prévalence en Normandie est estimée de 12 à 17 malades pour 100 000 habitants (*registre français de la mucoviscidose 2017*).

Figure 1 : Carte de la prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 100 000 habitants).

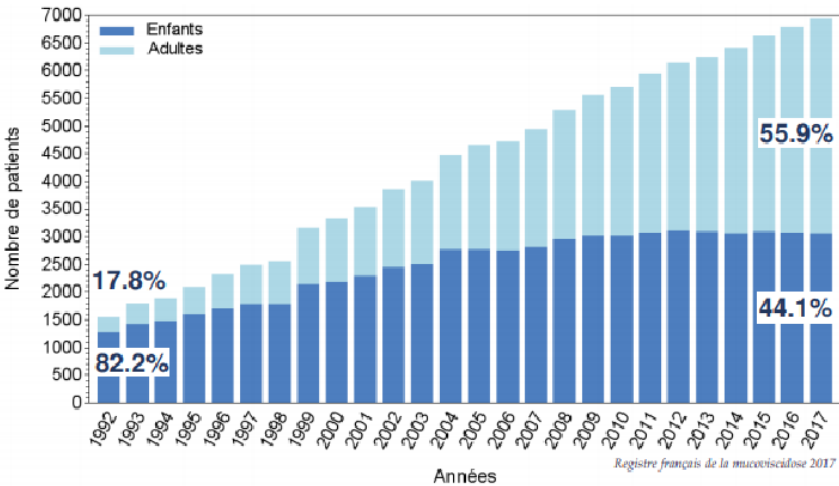
Registre français de la mucoviscidose 2017.



Initialement, la mucoviscidose était une maladie pédiatrique mais depuis quelques années avec le progrès de la prise en charge thérapeutique, il a été observé une augmentation de la survie globale et le rapport de cas enfant/adulte s’est inversé.

Figure 2 : Evolution du nombre de patients depuis 1992.

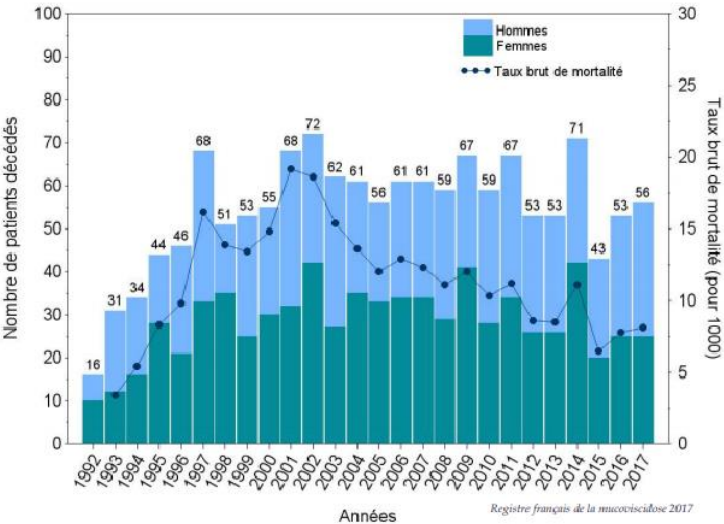
Registre français de la mucoviscidose 2017.



En effet, la médiane de survie il y a 20 ans était de 5 ans et elle est passé actuellement à plus de 50 ans¹⁸. En France, l’âge moyen d’un patient atteint de mucoviscidose est de 22 ans (*registre français de la mucoviscidose, 2017*). Ceci explique l’augmentation de l’incidence de la mucoviscidose au cours des années.

Figure 3 : Nombre de décès dans l’année, évolution depuis 1992.

Registre français de la mucoviscidose 2017.



II.1.2 PHYSIOPATHOLOGIE

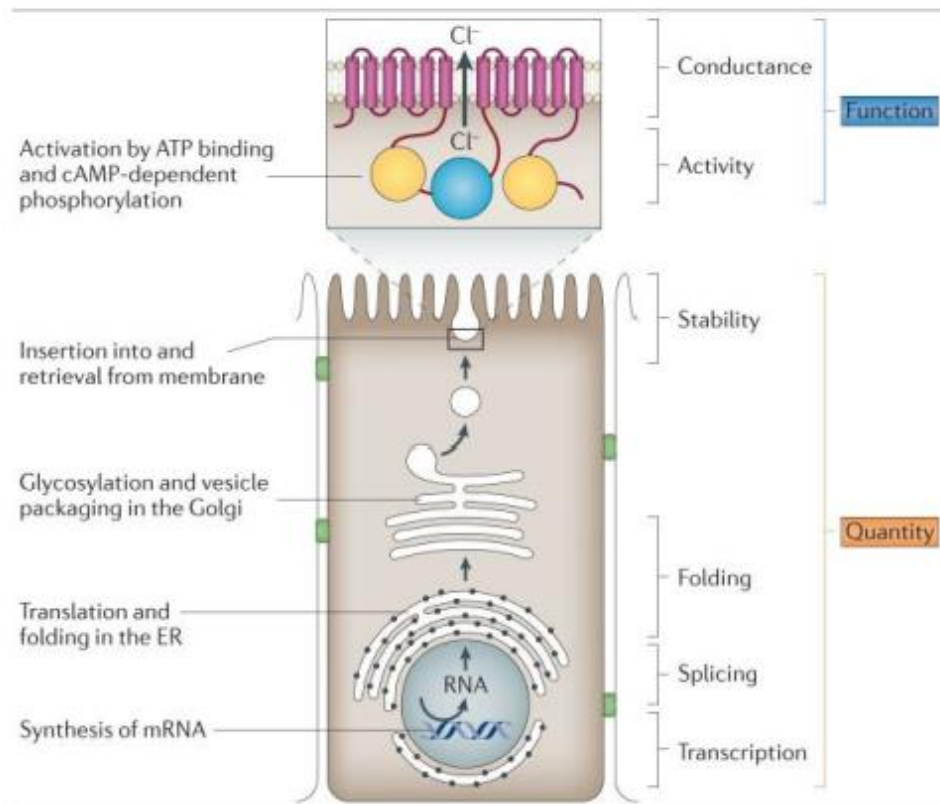
II.1.2.1 Génétique

La mucoviscidose a été reconnue pour la première fois en 1938 comme une entité pathologique distincte lorsque des autopsies de nourrissons souffrant de malnutrition ont révélé une obstruction des canaux glandulaires du pancréas par du mucus distinct des autres atteintes de la maladie cœliaque ¹⁹. Quant au gène CFTR, il a été découvert en 1989. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive, le gène CFTR est situé sur le bras long du chromosome 7 en position 7q31, a une longueur d'environ 250 kB et code pour la protéine CFTR composée de 1480 acides aminés. Les individus affectés par la maladie ont des mutations dans les deux copies (homozygote ou hétérozygote composite) du gène CFTR régulateur de conductance transmembranaire

Il existe à ce jour près de 2 000 mutations connues du gène CFTR, mais seulement 350 à 400 sont connues pour causer une atteinte pathologique (<http://genet.sickkids.on.ca/cftr/app>) (<http://cftr2.org>). L'allèle pathogène le plus connu est la mutation p.Phe508del (F508del) représentant environ 70 % des mutations pathologiques à l'état hétérozygote et environ 50 % à l'état homozygote. Les mutations de CFTR sont caractérisées en fonction de leurs conséquences fonctionnelles ; celles conduisant à une perte d'expression de CFTR à la surface de la cellule ou à une perte de sa fonction sont généralement des mutations « sévères » associées à un phénotype à la fois de maladie pulmonaire et d'insuffisance pancréatique. Les mutations avec fonction CFTR résiduelle sont souvent associées une fonction pancréatique préservée. Les mutations les plus fréquentes sont les faux sens (40%), suivies des mutations par décalage du cadre de lecture (16%), des mutations sur le site d'épissage (12%) et des mutations non-sens (8%) ²⁰.

Figure 4 : Conséquences moléculaires des mutations de CFTR.

Garry R. Cutting, *Cystic fibrosis genetics : from molecular understanding to clinical application.*



Les mutations de CFTR sont regroupées en 5 ou 6 classes qui reflètent leurs conséquences fonctionnelles³ :

- **Classe I** : Mutations altérant la production de la protéine. Ces mutations résultent en une perte de fonction, liée à un défaut de synthèse. Il n'y a pas de transcription du gène en ARNm stable. Sont incluses les mutations non-sens et les mutations produisant un codon stop prématurément (Ex. : G542X).

- **Classe II** : Mutations perturbant le processus de maturation cellulaire de la protéine et son ciblage vers la membrane plasmatique. La protéine mutante n'est pas adressée au bon endroit et reste en générale localisée dans le cytoplasme où elle est dégradée. La protéine est donc soit absente, soit présente en quantité réduite dans la membrane apicale. Les mutations de cette classe sont celles les plus fréquemment observées, en particulier la mutation F508del. Elle correspond à la délétion de trois nucléotides au niveau de l'exon 11, aboutissant à l'élimination d'une phénylalanine en position 508 de la protéine. Il en résulte une anomalie

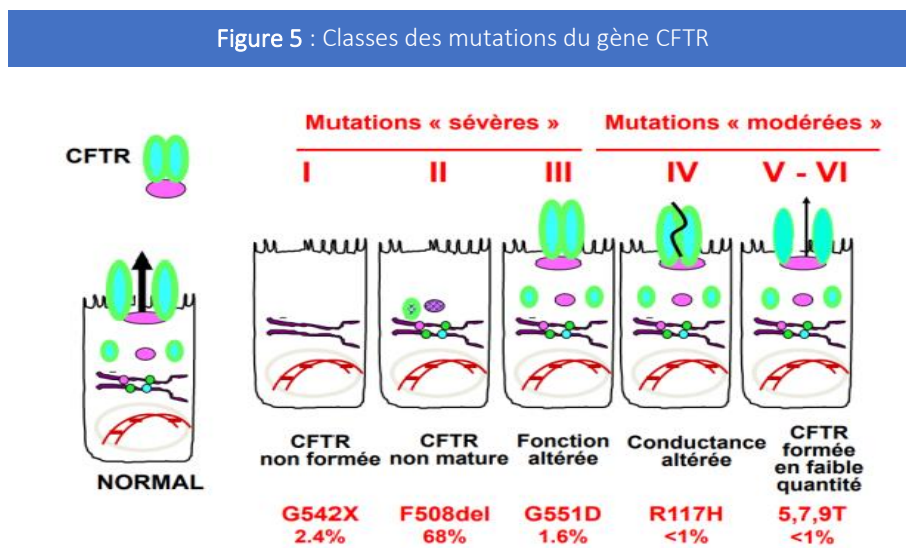
de la glycosylation de la protéine CFTR, à l'origine d'un défaut d'adressage vers la membrane apicale des cellules, ce qui entraîne la dégradation de CFTR par le protéasome ²¹.

- **Classe III** : Mutations perturbant la régulation du canal chlorure ou « *gating mutations* ». Les protéines mutées sont correctement synthétisées et localisées à la membrane apicale, mais soit ne peuvent être activées, soit ont une fonction chlorure anormale (les mutations fréquentes sont les faux sens, ex : G551D).

- **Classe IV** : Mutations altérant la conduction et les mécanismes d'ouverture et de fermeture du canal chlorure (les mutations fréquentes sont les faux sens, ex : R117H).

- **Classe V** : Mutations altérant la stabilité de l'ARNm de CFTR.

- **Classe VI** : Mutations altérant la stabilité de la protéine mature.



II.1.2.2 Protéine

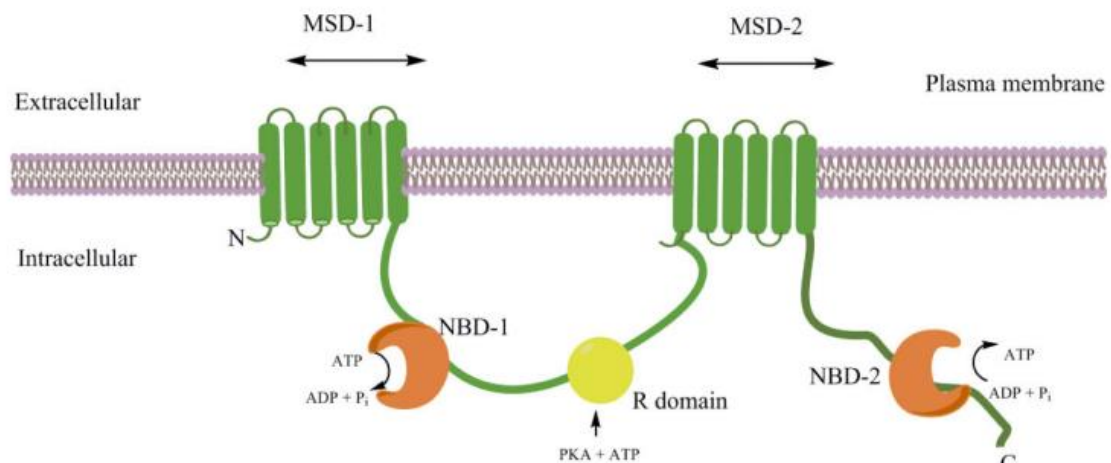
La protéine CFTR est un canal chlorure exprimé à la membrane apicale de nombreux épithéliums glandulaires, notamment l'épithélium des voies aériennes, des canaux pancréatiques et des glandes sudoripares ³. La synthèse et l'adressage de CFTR à la membrane apicale des cellules épithéliales sont réalisés par un mécanisme faisant intervenir différents compartiments et protéines intracellulaires. La transcription du gène CFTR en ARNm a lieu dans le noyau des cellules. L'ARNm est ensuite traduit en protéine, qui est alors transloquée

au niveau de la lumière du réticulum endoplasmique où son repliement est assuré par des protéines chaperonnes ³. Les protéines CFTR synthétisées quittent ensuite le réticulum endoplasmique pour subir d'autres étapes de maturation dont une étape de glycosylation au sein de l'appareil de Golgi. Enfin, des vésicules à clathrine assurent le transport des protéines CFTR matures de l'appareil de Golgi à la membrane plasmique.

La protéine CFTR appartient à la famille des protéines ATP-binding cassette (ABC). Elle est formée de deux parties symétriques avec cinq domaines structuraux distincts : deux domaines couvrant la membrane (MSD), chacun composé de six hélices couvrant la membrane ; deux domaines de liaison aux nucléotides (NBD) ; et un « *domaine R* » central riche en sites de phosphorylation pour la protéine kinase A (PKA) ATP-dépendante.

Figure 6 : Protéine CFTR

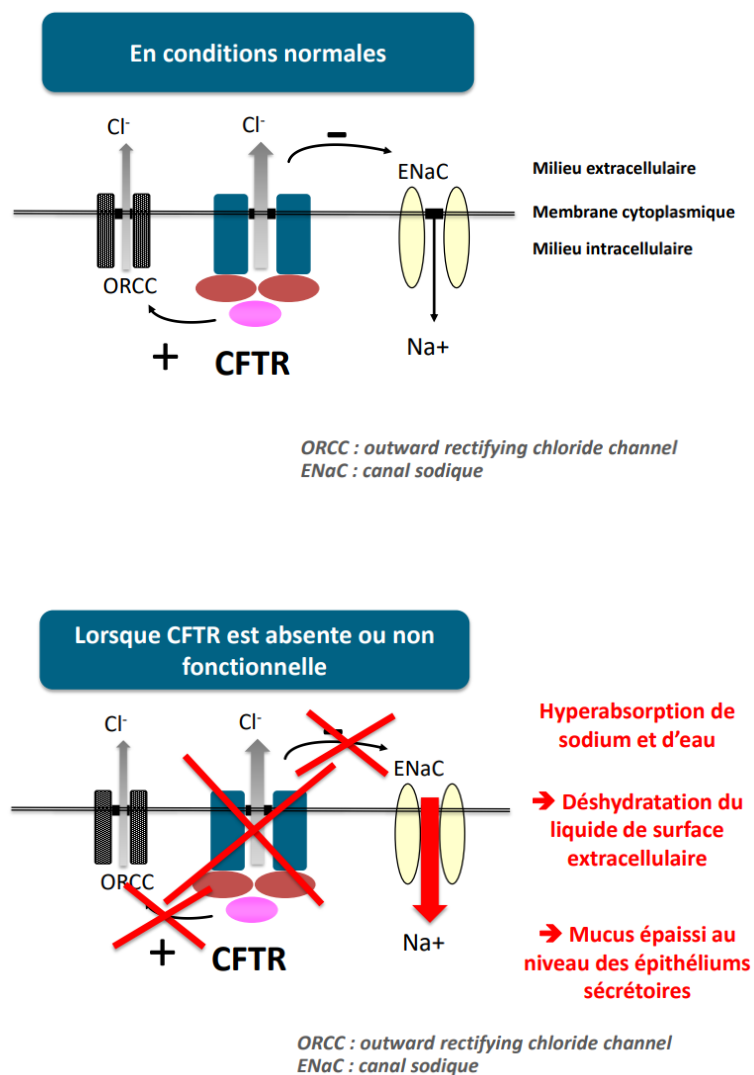
Elena K. Schneider et al, Can cystic fibrosis patients finally catch a breath with Orkambi ?



En plus de son action propre de canal chlorure, elle régule d'autres canaux ioniques, activant en particulier des canaux chlorures dits « accessoires » (ORCC *outward rectifying chloride channel*) et inhibant le canal sodium épithélial (ENaC) ²². Dans les voies aériennes, CFTR est principalement exprimée au pôle apical des cellules ciliées nasales, des cellules caliciformes et des cellules de Clara. CFTR détermine l'homéostasie hydrique du film de surface bronchique, facteur essentiel de la clairance mucociliaire. En effet, CFTR régule le

transfert transépithélial du chlorure (Cl^-) et du sodium (Na^+). CFTR est un canal Cl^- de faible conductance régulé par la voie de l'AMPc. Dans les cellules bronchiques, le gradient électrochimique favorise le passage de l'intérieur vers la lumière du Cl^- . CFTR régule par ailleurs négativement l'activité d'un canal Na^+ appelé ENaC, responsable de l'absorption d'ions Na^+ au pôle apical de la cellule épithéliale. CFTR pourrait également activer d'autres voies du transports apicaux de Cl^- .

Figure 7 : Mécanisme de la protéine CFTR

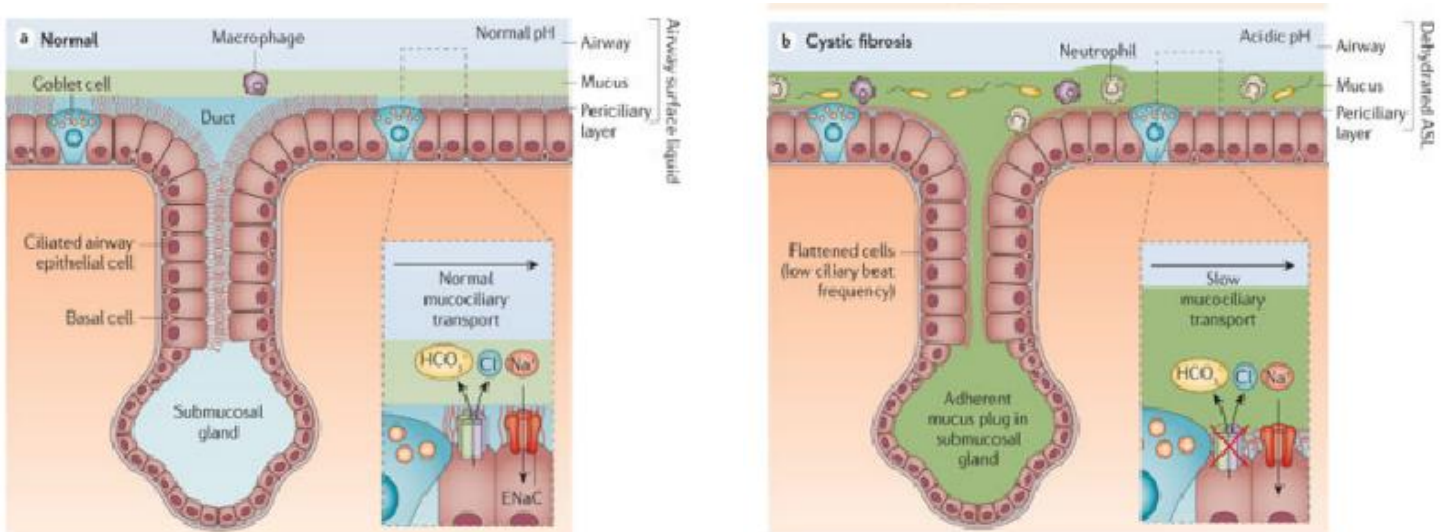


Dans le contexte de la mucoviscidose, suite aux mutations du gène CFTR, la protéine CFTR est absente de la membrane apicale des cellules épithéliales ou non fonctionnelle. Ainsi, un défaut de CFTR a pour conséquence un défaut de transport d'ions Cl^- , une augmentation de réabsorption de Na^+ et, de ce fait, une déplétion hydrique du liquide de surface bronchique, ce qui augmente la viscosité des sécrétions. Cela est majoré par une production excessive de mucines, notamment Muc5AC et Muc5B, dont l'expansion anormale induit leur accumulation dans les canaux collecteurs des glandes trachéobronchiques. Il en résulte une clairance mucociliaire déficiente avec une obstruction des voies aériennes distales par des sécrétions peu mobiles et anormalement visqueuses où les germes restent englués. Dans les cellules du canal sudoripare, la sécrétion se fait de la lumière vers la cellule. Cela se solde par le maintien d'une sécrétion sudorale riche en chlorure de sodium et en eau, décelée par le test de la sueur.

A cela, s'ajoute un mécanisme d'anomalie de bactéricidie locale, de colonisation chronique, d'exacerbation de la réponse inflammatoire et d'immunopathologie pulmonaire par d'autres mécanismes complexes ¹.

Figure 8 : Anomalie du transport mucociliaire dans la mucoviscidose

Felix Ratjen et al, Cystic fibrosis

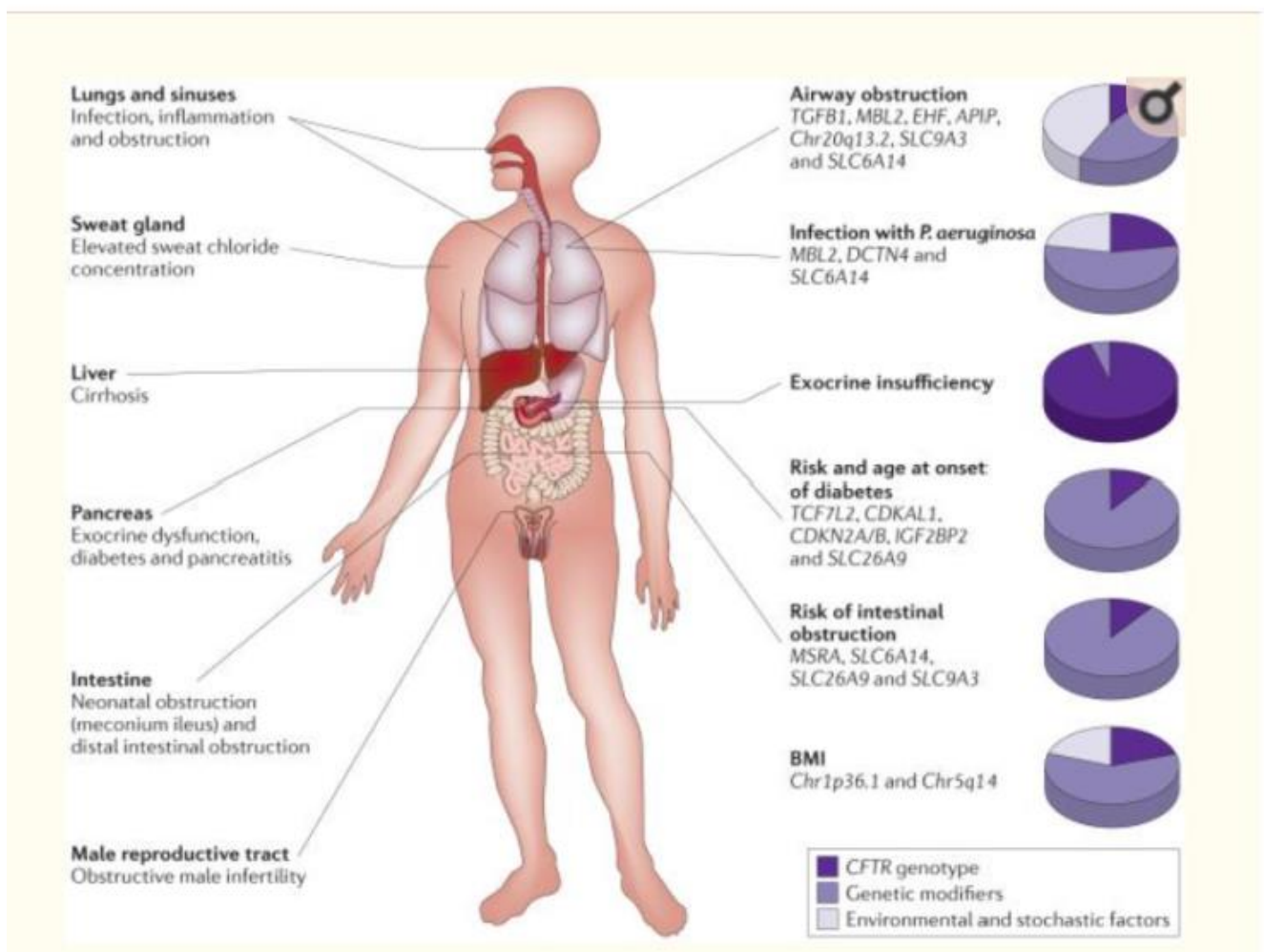


II.1.2.3 Relation génotype-phénotype

Bien que la mucoviscidose soit une maladie monogénique, sa variabilité phénotypique est importante, comme en témoigne le large spectre de gravité de la maladie observé chez les patients de même génotype^{1,23}. En fonction de leurs répercussions sur la protéine, on parle schématiquement de mutations CFTR « sévères » (mutations de classe I, II et III), ou de mutations « modérées » (mutations de classe IV, V et VI). Il est intéressant de relever que l'état de la fonction pancréatique exocrine, déficiente ou conservée, est directement associé aux mutations de CFTR. Les patients insuffisants pancréatiques sont ceux ayant deux mutations dites « sévères » et un phénotype « classique » de mucoviscidose, avec, en particulier une atteinte pulmonaire qui débute dès l'enfance. Les patients dont la fonction pancréatique est normale sont, eux, porteur d'au moins une mutation dite « modérée » ont des atteintes cliniques moindres. On ne parle alors plus de mucoviscidose au sens strict mais de forme « atypique » ou « frontière », récemment dénommée « CFSPID » pour *cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis*²⁴. Et même chez les patients atteints de mucoviscidose avec une atteinte homozygote pour la mutation F508del, il existe un large éventail de gravité de la maladie. Par conséquent, des influences génétiques environnementales, thérapeutiques et autres peuvent contribuer à l'issue de la mucoviscidose. Des études ont identifié l'exposition à la fumée de tabac ou un statut socio-économique médiocre comme ayant des effets néfastes sur les résultats. Même lorsque ces facteurs sont contrôlés, il existe toujours des différences inhérentes entre les patients dans l'évolution de la mucoviscidose^{23,25}. Il est d'ailleurs maintenant reconnu que des variants génétiques, situés en dehors du locus de CFTR, influencent l'expression phénotypique de la maladie. Ces variants sont appelés gènes modificateurs. Deux approches sont développées pour l'identification de ces gènes modificateurs : l'approche « gène candidat » et l'analyse du génome entier (GWAS pour *genome wide association analysis*). Dans l'approche « gène candidat », le choix des gènes étudiés est basé sur les connaissances de la physiopathologie de la maladie. De nombreuses études ont été réalisées mais la plupart comportaient des effectifs de patients limités et peu ont été répliquées²⁶. Ainsi, depuis près de 10 ans, des consortiums se sont formés à l'échelon international de recherche des gènes modificateurs. De par les nombreuses équipes cliniques participant à ce projet, ces consortiums ont pu inclure de larges cohortes de patients, recueillir un grand nombre de données phénotypiques standardisées et réaliser des analyses de

génomme entier. Ils ont mis en évidence des gènes, en dehors de CFTR pouvant moduler l'atteinte respiratoire ²⁷, digestive ²⁸, hépatique ²⁹ et pancréatique ²¹. Des analyses fonctionnelles de ces différents gènes sont en cours.

Figure 9 : Caractéristiques principales de la mucoviscidose et contribution des modificateurs génétiques à la variation phénotypique de la mucoviscidose.



II.1.3 DIAGNOSTIC

II.1.3.1 *Diagnostic néonatal*

Avant la mise en place du dépistage néonatal systématique en 2002, le contexte le plus fréquent de diagnostic était le suivant : iléus méconial, diarrhée graisseuse, encombrement/infection respiratoires récidivantes.

En 2002, le dépistage systématique a été étendu à l'ensemble du territoire français. Il consiste en un dosage de la trypsine immunoréactive (TIR) sur le sang du carton Guthrie prélevé au 3ème jour après la naissance. En accord avec la législation française, un consentement parental écrit au dos du carton est demandé pour tout nouveau-né et permettra de réaliser l'analyse des mutations CFTR si la valeur de la TIR est au-dessus du seuil (0,5 % des nouveau-nés). L'analyse génétique est basée sur le kit CF30v2 Elucigene® de 29 mutations (suite à la suppression de la R117H en 2015). En cas de non-consentement parental (absence ou refus) ou si aucune mutation n'est retrouvée avec une valeur de TIR J3 ultra-haute, un contrôle de TIR est réalisé vers le 21e jour (J21). Seront convoqués au centre de ressources et de compétence de la mucoviscidose (CRCM) les enfants chez qui on a identifié une ou deux mutation(s) du kit ou une TIR J21 au-dessus du seuil, afin de réaliser un test de la sueur qui réfutera ou confirmera le diagnostic de mucoviscidose. L'âge à la visite initiale au CRCM est de 35 jours pour 53 % des nourrissons malades mais encore 12 % sont vus au-delà de 56 jours, délai maximal préconisé par les standards européens.

Cet algorithme de dépistage a fait l'objet de critiques, notamment liées aux contraintes du test génétique, qu'elles soient organisationnelles (nécessité de recueillir un consentement écrit), ou éthiques (dépistage de cas de diagnostic incertain (14 %), dépistage d'enfants hétérozygotes porteurs sains, utilisation de kits non adaptés aux minorités ethniques). Une réflexion a débuté avec la découverte d'un marqueur biochimique de la mucoviscidose, le polypeptide d'activation pancréatique (PAP). La finalité du dépistage néonatal étant de repérer les nouveau-nés atteints de mucoviscidose qui bénéficieront d'une prise en charge précoce, la haute autorité de santé (HAS) a préconisé de remplacer le test génétique par le dosage de la PAP. La comparaison des algorithmes TIR/ADN et TIR/PAP sur 500 000 naissances a montré une VPP très faible pour TIR/ PAP qui a été une barrière à son implémentation ³⁰. La combinaison TIR/PAP/ADN ^{31,32} améliorant la VPP avec une sensibilité acceptable et détectant

moins de cas au diagnostic incertain et de porteurs sains par rapport à l'algorithme TIR/ADN, est en cours d'étude pour déterminer les valeurs seuils de TIR et PAP et l'intérêt d'un contrôle de TIR à J21 au vu des données hollandaises récentes ^{31,33}.

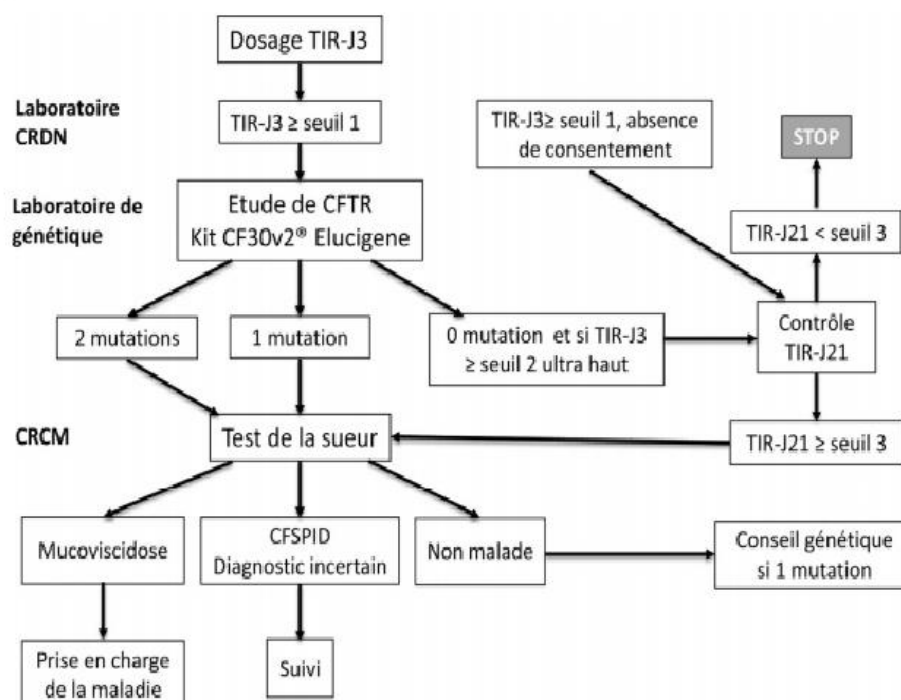
Dans le cas des diagnostics incertains de mucoviscidose, définie par :

- une mutation du gène CFTR liée à la mucoviscidose et un taux d'ions chlorures entre 30–59 mmol/L (Chlore) ou deux mutations de CFTR, dont une est de pathogénicité indéterminée avec un taux d'ions chlorures < 60 mmol/L ³⁴.

Les recommandations internationales ²⁴ et nationales ³⁴ imposent de refaire un test de la sueur à 12 mois et si possible à 6 et 24 mois et de rechercher les mutations rares du gène CFTR. Les nourrissons doivent avoir une évaluation initiale au CRCM (étude bactériologique des sécrétions, radiographie de thorax, élastase fécale). Le praticien libéral référent sera informé des particularités de la prise en charge et travaillera en collaboration avec le CRCM.

Figure 10 : Algorithme actuel TIR-DNA en France : Tir : Trypsine immunoréactive, dosée à trois jours (j3) et à trois semaines de vie (j21), TS : Test de la sueur

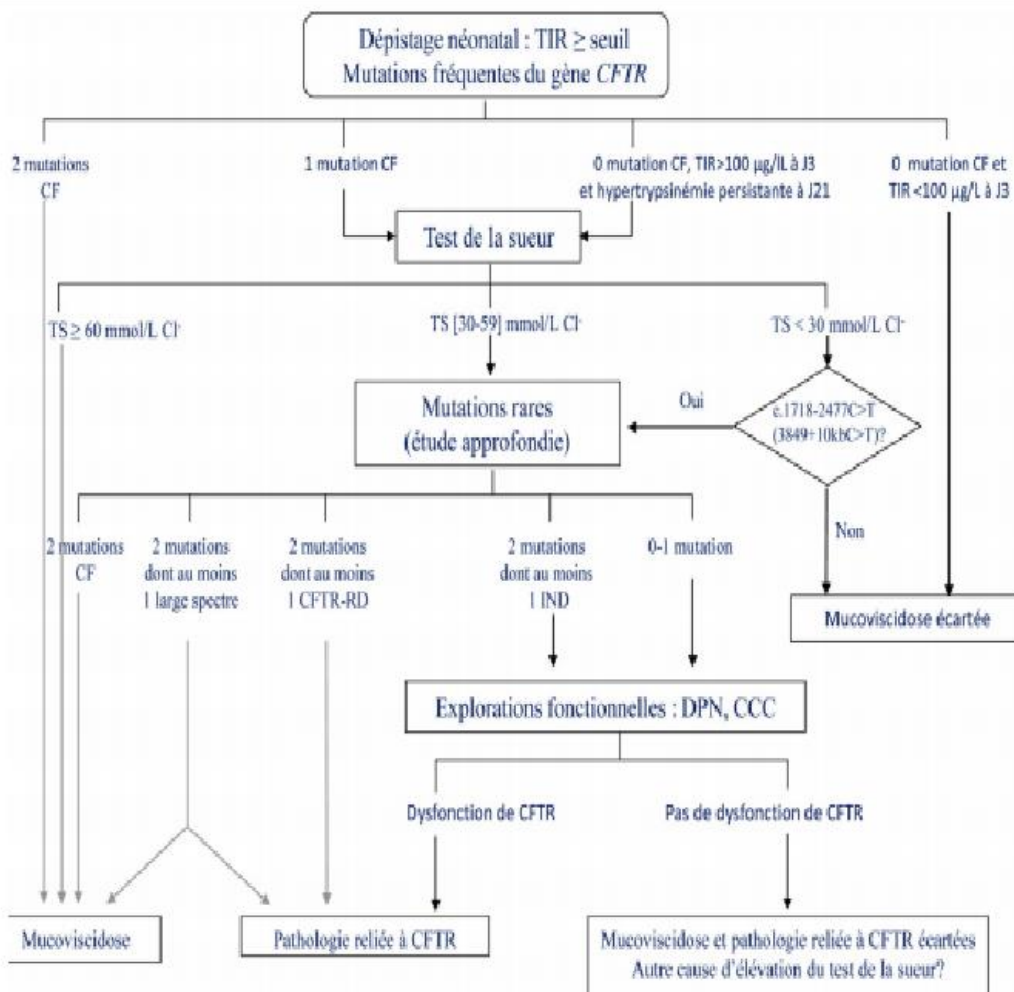
Munck A. et al, Dépistage néonatal de la mucoviscidose en France : aspects pratiques et perspectives



L'enfant y sera revu à 3, 6, 12 mois, puis tous les ans. Des explorations fonctionnelles épithéliales de la protéine CFTR sur différents épithéliums (différence de potentiel nasal ou courant de court-circuit sur biopsie rectale), peuvent aider à résoudre ce dilemme diagnostique. La collaboration étroite avec les groupes de travail européens ²⁴ et américains ³⁵ a permis l'élaboration d'algorithmes pour harmoniser les critères diagnostiques pour les individus ayant un diagnostic incertain, dont celui publié en France ³⁴. Ils ne doivent pas être considérés comme des dogmes car leur élaboration est en cours depuis 2000 et ils sont régulièrement mis à jour ^{33,36}.

Figure 11 : Algorithme de prise en charge des nourrissons présentant un diagnostic incertain de mucoviscidose. CCC : Courant de court circuit sur biopsie rectale, CFTR-RD : CFTR-related disorders, DPN : Différence de potentiel nasal, TIR : Trypsine immunoréactive, TS : Test de la sueur.

Munck A. et al, Dépistage néonatal de la mucoviscidose en France : aspects pratiques et perspectives



II.1.3.2 Diagnostic anténatal

Plus rarement le diagnostic peut être évoqué en anténatal grâce à l'échographie. Les anomalies retrouvées sont des calcifications intestinales, une hyperéchogénicité intestinale, des images évoquant une atrésie du grêle ou une péritonite méconiale.

La conduite diagnostique consiste à réaliser dans un 1^{er} temps une étude génétique chez les deux parents, avec tracé de l'arbre généalogique et recherche de la mutation F508del, ainsi que des autres mutations habituelles après information éclairée en consultation et consentement signé de chacun des deux parents. Si les deux parents sont hétérozygotes, il y a un risque élevé (1/4) d'atteinte fœtale. Le recours à une étude en biologie moléculaire peut être alors proposé chez le fœtus. Si aucun des deux parents n'est porteur de mutation, le diagnostic est quasiment éliminé. En revanche, si l'un des deux parents est hétérozygote pour une mutation courante, l'incertitude demeure quant à l'éventualité que l'autre soit porteur d'une mutation rare. Le recours à une étude par biologie moléculaire chez le fœtus est discuté avec les parents. Si le fœtus n'est pas porteur de la mutation décelée chez l'un des deux parents, il est alors indemne. Si le fœtus est en revanche porteur de cette mutation décelée, la crainte est qu'il soit également porteur d'une mutation rare hypothétiquement présente chez l'autre parent, et donc qu'il soit homozygote et malade. Un séquençage complet du gène à la recherche d'autres mutations moins courantes est alors débuté ; mais sa réalisation est souvent difficile et longue, ne résolvant que très rarement ce dilemme diagnostique ³⁵.

II.1.3.3 Test de la sueur

Le test de la sueur détermine la concentration des ions chlorures (Cl⁻) et/ ou des ions sudoraux (NaCl). Il comporte trois étapes : la stimulation de la sudation par iontophorèse à la pilocarpine ; la collection de sueur ; le dosage des ions Cl⁻ et/ou des ions totaux dans la sueur (NaCl). Les procédures sont standardisées selon les recommandations internationales ³⁷ et nationales ^{38,39}, il est réalisé par un personnel habilité.

Selon les recommandations internationales publiées en 2017 ^{35,40,41}, les valeurs seuils du test de la sueur sont les mêmes quel que soit l'âge du sujet : valeurs normales si < 30 mmol/l Cl⁻ ou < 50 mmol/meq NaCl ; valeurs positives de mucoviscidose si > 60 mmol/l Cl⁻ ou > 90 mmol/meq NaCl. Pour des valeurs intermédiaires entre 30 et 59 mmol/l Cl⁻ ou entre 60 et 89

mmol/meq NaCl, le nourrisson sera reconvoqué dans un délai inférieur à 3 mois pour un deuxième test de la sueur et une analyse exhaustive du gène CFTR sera faite en cas de valeur intermédiaire ou positive. Le nourrisson dépisté peut être convoqué au CRCM à partir de 3 kg et 15 jours de vie. Il est conseillé de réaliser un test de la sueur successivement sur les 2 bras du nouveau-né pour se donner plus de chance de collecter un bon échantillon (ces 2 échantillons de sueur ne doivent pas être mélangés) ³³.

II.1.3.4 Conseil génétique

L'étude génétique chez les parents d'un nourrisson hypertrypsinémique porteur de mutations est indispensable pour trois raisons : confirmer la présence de mutations en trans (enfant homozygote pour une mutation ou hétérozygote composite pour deux mutations), et ainsi le diagnostic de mucoviscidose ; proposer un diagnostic prénatal ou préimplantatoire dans la perspective d'une prochaine grossesse ; cibler l'étude génétique familiale chez les personnes majeures. Par ailleurs, lorsqu'on identifie un nouveau-né hypertrypsinémique avec une seule mutation du kit et un test de la sueur normal, il est déclaré hétérozygote simple ou « porteur sain » et la recherche de la mutation est réalisée chez les parents afin d'identifier le parent porteur et cibler le conseil génétique dans sa famille. De plus à l'ère des modulateurs, la médecine personnalisée permet de faire bénéficier des patients porteurs de certains variants de modulateurs du CFTR. L'amélioration majeure, observée pour les patients éligibles au KALYDECO[®] ou à l'ORKAMBI[®] et prochainement avec le SYMKEVI[®] et le TRIKAFTA[®], peut conduire à s'interroger sur les informations à délivrer lors du conseil génétique. À ce jour, il n'y a en effet aucune recommandation nationale ou internationale sur ce point ³³.

II.1.4 MANIFESTATIONS CLINIQUES & THERAPEUTIQUES

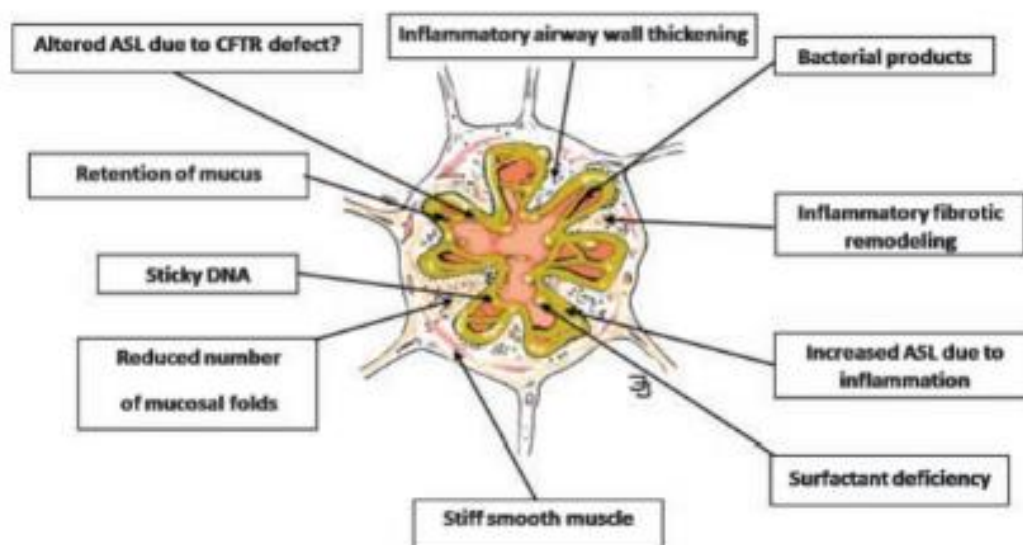
II.1.4.1 RESPIRATOIRES

II.1.4.1.1 Inflammation

L'inflammation précoce, excessive et chronique des voies respiratoires est un élément primordial dans la mucoviscidose. Elle se caractérise par la présence d'une population cellulaire composée essentiellement de polynucléaires neutrophiles. Elle est compartimentée, se limitant aux voies respiratoires et sa lumière, et intéresse peu les espaces alvéolaires. L'inflammation bronchique est présente dès la petite enfance, et précède les signes cliniques. Elle est nettement majorée par la surinfection bactérienne des voies aériennes. Elle est impliquée dans le développement des bronchectasies puis dans la destruction du parenchyme pulmonaire ; ainsi que dans l'apparition d'une hyperactivité bronchique, retrouvée chez près de la moitié des patients. Enfin, la modulation de l'inflammation pourrait perturber les fonctions immunitaires.

Figure 12 : Facteur contribuant à l'obstruction des voies aériennes distales dans la mucoviscidose

Tiddens et al, Cystic Fibrosis Lung Disease Starts in the Small Airways : Can We Treat It More Effectively ?



Les principaux traitements reposent sur l'azithromycine per os au long cours à dose prophylactique, les corticoïdes inhalés s'il existe un asthme associé et l'indométhacine dans une moindre mesure. La kinésithérapie respiratoire est également une thérapeutique majeure. Elle est prescrite dès le dépistage de la maladie. Elle cible la mobilisation du mucus pour le rendre moins visqueux, le drainage bronchique, la ventilation et le recrutement des surfaces d'échanges. Le patient apprendra à faire travailler son diaphragme, à contrôler sa toux et expectorer. La kinésithérapie peut être manuelle ou peut s'aider des techniques instrumentales. La séance de kinésithérapie peut être précédée d'une fluidification du mucus par une nébulisation de sérum salé hypertonique ou de RhDNase (Pulmozyme). La fréquence des séances doit être pluri hebdomadaire avec un kinésithérapeute et quotidienne par le patient ⁴².

II.1.4.1.2 Infections bactériennes

La mucoviscidose se caractérise par une infection bronchique bactérienne, qui survient précocement (en général dès les premières semaines de vie). Elle est initialement aiguë, avec une possibilité d'éradiquer les bactéries, puis devient le plus souvent chronique avec une persistance des bactéries malgré une antibiothérapie. Les bactéries potentiellement pathogènes sont multiples et peuvent devenir multirésistantes. Le dépistage de ces germes est une nécessité absolue dans la prise en charge du patient dès le diagnostic. Elle conduit à une mise en place précoce, d'une antibiothérapie par voie systémique et/ou inhalée, qui permet une amélioration clinique importante et une réduction transitoire de la charge bactérienne.

Au niveau microbiologique (ECBC), on définit 3 stades d'infection, la primo-colonisation correspond à la première découverte d'une bactérie. Les colonisations intermittentes correspondent à des colonisations transitoires, dont la durée est variable mais supérieure à 6 mois. La colonisation chronique correspond à la présence du germe pendant au moins 6 mois, identifiée par 3 prélèvements positifs à au moins 1 mois d'intervalle.

Les infections à *P. aeruginosa* sont traitées systématiquement. Les molécules les plus utilisées par voie IV sont les bêta-lactamines associées ou non à un inhibiteur enzymatique

bactérien (ceftazidime, les pénèm dont le méropénèm, l'association piperacilline-tazobactam), les aminosides (tobramycine, amikacine). Par voie inhalée, les antibiotiques (tobramycine, colistine, aztreonam) sont utilisés en monothérapie et permettent d'obtenir des concentrations au moins 3 fois supérieures à la CMI dans les sécrétions bronchiques. La ciprofloxacine est le seul antibiotique par voie orale qui peut être utilisé en association avec une antibiothérapie inhalée.

Les infections à *S. aureus* : L'exposition à ce germe est fréquente et inévitable. Il peut être méti-sensible (SAMS) ou méti-résistant (SAMR). Les traitements antibiotiques sont essentiellement oraux et fonction de l'antibiogramme. Les principales molécules utilisées sont l'amoxicilline + acide clavulanique ainsi que le sulfaméthoxazole/thrimethoprim, l'acide fusidique, la rifampicine, les cyclines, le linézolide et la ciprofloxacine. Au sujet du SAMS, il n'y a pas de recommandation précise quant au traitement systématique. Cependant au sujet du SAMR, il est recommandé une éradication systématique car il est un possible facteur d'aggravation. Son traitement repose au minimum sur une bithérapie préférentiellement orale et prolongée, par exemple rifampicine/fucidine trois mois, et/ou associée à un traitement topique par mupirocine et des mesures d'environnement complexes. Les exacerbations à *S. aureus* relèvent d'un traitement par voie orale le plus souvent. Il existe des tableaux cliniques systémiques ou des exacerbations sévères, et le recours à une antibiothérapie IV, est possible par au moins une bithérapie dont un aminoside, d'une durée de 14 jours ou plus.

Les autres germes potentiellement pathogènes : *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* sont des germes le plus souvent rencontrés chez l'enfant. Parmi les germes d'environnement, on retrouve le *B. cepacia* de traitement difficile, l'*A. xylosoxidans*, sans recommandation de traitement systématique. Le *S. maltophilia* dont la pathogénicité est discutée. Le *Pandoraea sp. Multiresistant* et le *Nocardia sp* sont probablement pathogènes, difficile à éradiquer. Leur éradication est souhaitable lors d'une primo-colonisation confirmée par un deuxième prélèvement.

Les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) regroupe principalement le complexe *M. avium* = MAC (*M. avium*, *M. intracellulare* et *M. chimarea*) et le complexe *M. abscessus* = MABSC (*M.a. abscessus*, *M.a. Bollettei*, *M.a. Massiliense*). D'autres MNT comme *M. simiae*,

M. kansasii et *M. fortuitum* sont rares. Le diagnostic repose sur la présence d'au moins à deux reprises des MNT dans les expectorations ou une seule dans un LBA ou biopsie. Le traitement des MAC repose sur un macrolide (azithromycine > clarithromycine), la rifampicine et l'éthambutol. Un traitement par amikacine IV peut être initié en début de traitement. Les MABSC sont des agents très pathogènes et spontanément multi résistant et donc difficile à traiter, un avis d'expert est recommandé. Pour toutes les MNT, la durée du traitement est prolongée d'un an au décours de la négativation de l'ECBC, qui est réalisé au minimum tous les deux mois ⁴².

II.1.4.1.3 Infections fongiques

L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) touche 5 à 25 % des patients avec une prévalence qui augmente avec l'âge. Elle est responsable d'une dégradation importante de la fonction respiratoire et d'aggravations des broncheectasies. Les critères diagnostiques reposent sur les IgE totales, IgE spécifiques, la numération formule sanguine (éosinophilie), une sérologie par immunoprécipitation, un dosage des IgG spécifiques par ELISA et des tests épicutanées aspergillus.

Le traitement de référence est la corticothérapie per os (prednisolone 1 à 2 mg/kg/j) pour une durée moyenne d'au moins 2 mois. L'utilisation des antifongiques va dépendre des marqueurs biologiques, de l'imagerie et de la clinique.

Les autres formes peuvent être une aspergillose invasive ou semi invasive, ainsi qu'une aspergillose bronchique ⁴².

II.1.4.1.4 Infections virales

Elles sont aussi fréquentes que chez les sujets non atteints de mucoviscidose. Ce sont des facteurs déclenchants dans 40 à 60 % des exacerbations dans la mucoviscidose. Il est recommandé de débiter un traitement antibiotique ciblant les germes dont le patient est habituellement porteur car le virus modifie l'écologie microbienne et les surinfections bactériennes sont fréquentes dans ce contexte. Si une infection grippale est diagnostiquée, il

est recommandé de traiter par des antiviraux (oseltamivir ou zanamivir) malgré un nombre d'essais cliniques faibles. Les mesures hygiéniques sont également recommandées.

Au sujet de la vaccination, le vaccin antigrippal est recommandé contrairement au palivizumab qui n'est pas recommandé en systématique ⁴².

II.1.4.1.5 Complications

II.1.4.1.5.1 Exacerbation

Sur le plan respiratoire, elle correspond à une majoration de la toux, une modification des expectorations, une apparition/modification de la dyspnée, tachypnée, baisse de la tolérance à l'effort, modification de l'auscultation pulmonaire, hémoptysie. Sur le plan général, elle correspond à une asthénie, une perte d'appétit ou une perte pondérale.

Sur le plan des examens complémentaires, elle correspond à une désaturation inférieure à 90 % ou perte de 5 % de SpO₂ par rapport aux valeurs antérieures, une perte de plus de 10 % de VEMS ou une majoration des anomalies de l'imagerie thoracique.

Les étiologies sont multifactorielles : Infection bronchiques bactériennes, virales ou fongiques, aspergillose broncho-pulmonaires allergique, hémoptysie, pneumothorax, hypertension artérielle pulmonaire, diabète insulino-dépendant, environnement respiratoire délétère (tabagisme passif ou actif, pollution), non observance du traitement, mauvais état nutritionnel ou l'âge surtout à l'adolescence. Les conséquences sont une dégradation de la fonction respiratoire, une escalade thérapeutique, une altération de la qualité de vie et une possible diminution de la survie. Le traitement des exacerbations respiratoires repose sur une antibiothérapie probabiliste rapide adaptée aux précédents données microbiologiques, suivie d'une adaptation en fonction des résultats microbiologiques des sécrétions respiratoires et de l'antibiogramme. Il convient d'optimiser la kinésithérapie respiratoire, les traitements fluidifiants, les broncho-dilatateurs. Une corticothérapie orale de courte durée peut être proposée. Les apports caloriques doivent être réévalués et ajustés. L'évaluation de la tolérance glucidique ou de l'équilibre glycémique est parfois nécessaire ⁴².

II.1.4.1.5.2 Hémoptysie

Si la survenue de crachats hémoptysiques est fréquente, les hémoptysies massives sont plus rares avec une incidence annuelle sur l'ensemble des patients de 0.8 à 4%. L'incidence des hémoptysies relevée dans le Registre français de la mucoviscidose est proche de 5% en 2015. Elles sont plus fréquentes chez l'adulte avec une maladie avancée, et sont une cause de mortalité. L'hémoptysie peut être associée à une exacerbation, justifiant une consultation urgente au CRCM. La prise en charge comprend au cas par cas : hospitalisation pour surveillance, mise en place d'une antibiothérapie, maintien d'une kinésithérapie adaptée aux symptômes et discussion d'une artériographie bronchique et d'une éventuelle embolisation. Une endoscopie bronchique n'est pas indiquée en 1ère intention. L'utilisation de bêtabloquant peut être proposée en cas d'échec des traitements conventionnels ⁴².

II.1.4.1.5.3 Pneumothorax

Le pneumothorax est une complication relativement rare avec une incidence annuelle sur l'ensemble des patients de 0.64 à 3.4% (0.9% dans le Registre français de la mucoviscidose en 2015). Il est plus fréquent chez l'adulte avec une maladie avancée, et est un facteur de morbi-mortalité important. Il nécessite une consultation au CRCM et le plus souvent une hospitalisation pour surveillance, mise en place d'un traitement antibiotique, maintien d'un drainage bronchique « expert » selon l'importance du décollement pleural. Selon le terrain, l'importance, la tolérance et l'évolution, il justifiera un drainage simple voire une symphyse médicale ou chirurgicale vidéo-assistée ou par thoracotomie ⁴².

II.1.4.1.5.4 Insuffisance respiratoire aiguë

Elle peut être la conséquence d'une exacerbation, d'une hémoptysie, d'un pneumothorax, surtout en cas d'insuffisance ventilatoire sévère voire d'insuffisance respiratoire chronique sous-jacente. Elle justifie un transfert médicalisé pour une hospitalisation urgente en secteur spécialisé (unité de soins intensifs ou en réanimation médicale) et en lien avec le CRCM ⁴².

II.1.4.1.5.5 Insuffisance respiratoire chronique

Son dépistage et diagnostic reposent sur un enregistrement de 8 heures de la SpO₂% et si possible de PtCO₂ nocturne, ou d'une hypoxémie/hypercapnie lors d'une évaluation médicale. La recherche d'une hypertension artérielle pulmonaire (échographie cardiaque) est systématique. L'oxygénothérapie de longue durée est indiquée chez l'enfant selon les recommandations et chez l'adulte si : PaO₂ < 55 mm/Hg ou SpO₂ % ≤ 90 % sous air ambiant ; ou désaturation artérielle nocturne (SpO₂ % ≤ 90 % plus de 10 % de la durée de l'enregistrement) ; ou hypoxémie de repos (PaO₂ < 60 mmHg) avec HTAP. Une oxygénothérapie transitoire et/ou une oxygénothérapie de déambulation (si désaturation d'effort avec SpO₂ % < 85 %) peut être indiquée, en particulier au cours d'une exacerbation. La ventilation non invasive est indiquée en cas d'hypercapnie et/ou d'aggravation respiratoire. Des aides instrumentales au drainage bronchique (de type flutter, acapella) peuvent être justifiées en cas d'encombrement distal, de fatigabilité musculaire, de distension thoracique majeure. L'indication de la transplantation pulmonaire est discutée en cas d'insuffisance respiratoire sévère. L'indication doit être discutée quand le patient présente au moins un des critères suivants :

- Une chute du VEMS < 30% et/ou une baisse rapide du VEMS malgré un traitement médical optimisé.
- Des exacerbations fréquentes et /ou une dépendance accrue aux cures d'antibiotiques intraveineuses.
- Des hémoptysies à répétition ou massives non contrôlées par les embolisations artérielles bronchiques.
- Des pneumothorax à répétition ou compliqués.
- Une hospitalisation en unité de soins intensifs pour exacerbation et/ou une dépendance de l'oxygène et/ou de la ventilation non invasive ⁴².

II.1.4.2 ORL

La pathologie rhino-sinusienne dans la mucoviscidose est diffuse et partage la physiopathologie de l'atteinte pulmonaire : déshydratation du mucus à la surface de l'épithélium des fosses nasales et des sinus, altération du battement ciliaire, inflammation et infections bactériennes dont à *P. aeruginosa* ou fongique tel que l'aspergillus. Les sinus peuvent être un foyer de colonisation bronchique. L'examen ORL fait partie de l'examen clinique du patient atteint de mucoviscidose et doit être réalisé au moins une fois par an par un spécialiste ORL. Il faut rechercher systématiquement une obstruction nasale diurne ou nocturne, une rhinorrhée muqueuse ou purulente antérieure ou postérieure, des céphalées ou des troubles de l'odorat, un hypertélorisme évocateur d'une atteinte sinusienne. Une rhinoscopie antérieure à la recherche d'une hypertrophie des cornets ou une déviation septale doit être réalisée. La nasofibroskopie est l'examen essentiel pour rechercher des polypes et observer les méats moyens, où se drainent les sinus maxillaires et l'éthmoïde antérieur. La mise en évidence de sécrétions purulentes implique un prélèvement bactériologique. L'imagerie de référence est le scanner du massif facial indiqué lorsque qu'une intervention chirurgicale sinusienne est programmée ou devant une suspicion de mucocèle sinusienne (elles sont rares) souvent révélée par des céphalées. Il s'agit d'une rétention « kystique » de mucus dans une cavité sinusienne pouvant lyser les parois osseuses environnantes, et être source de complications orbitaires ou cérébrales suivant leur localisation.

Le traitement repose sur le lavage quotidien des fosses nasales avec du sérum physiologique isotonique afin d'améliorer le drainage mucociliaire. La corticothérapie locale, au minimum 3 mois, permet de faire diminuer le volume des cornets et la taille des polypes. L'instillation est réalisée 20 minutes après le lavage de nez, dans la narine, sur la paroi externe, près du cornet moyen. Les traitements antibiotiques locaux sont administrés par aérosols soniques spécifiques nébulisés avec un embout nasal et dont la granulométrie est adaptée. Les appareils à visée pulmonaire ne sont pas adaptés. L'antibiothérapie est adaptée aux germes ciblés. Les aminosides sont les plus utilisés, pendant une durée de 14 à 21 jours ; Les posologies sont mal codifiées. La chirurgie sinusienne se réalise par voie endoscopique (méatotomie moyenne, évidemment éthmoïdal), elle est proposée lorsque les méats sinusiens sont obstrués par des polypes qui ne permettent pas l'accès de ces régions. La chirurgie

sinusienne seule n'a d'intérêt que si elle est accompagnée d'un traitement local régulier au long cours ⁴².

II.1.4.3 DIGESTIVES

L'insuffisance pancréatique exocrine entraîne une malabsorption des graisses ainsi que des vitamines liposolubles. Si ce n'est pas correctement traité, cela aura pour conséquence une dénutrition. Or un bon état nutritionnel est un élément majeur de préservation du « capital santé », lié de façon significative au pronostic respiratoire et vital. Pendant la période de 0-2 ans, la préservation de l'état nutritionnel dans les premières années de vie est un facteur pronostique de meilleure fonction respiratoire ultérieure. Il faut donc maintenir et rattraper le cas échéant une croissance à vitesse normale et la plus proche possible de la médiane pour le sexe et l'âge en poids et en taille.

La prise en charge à la naissance consiste en la poursuite de l'allaitement maternel ou de lait infantile classique associé à une supplémentation d'extraits pancréatiques à débiter rapidement, une supplémentation en NaCl, en vitamines liposolubles, enrichissement calorique et protéiques en l'absence de rattrapage pondéral. A partir de 2 ans, l'alimentation doit être équilibrée et hypercalorique par rapport aux besoins d'un individu du même âge (120-150 % des apports journaliers recommandés). La supplémentation en NaCl (ou bicarbonate de sodium), vitamines liposolubles (A, D, E, K et B-carotène) et oligo-éléments est discutée au cas par cas. Les supplémentations sont à adapter en fonction des taux sériques.

S'il existe une insuffisance pancréatique exocrine, la quantité d'extraits pancréatiques sera à adapter en fonction de la croissance chez l'enfant, et de la présence de signes cliniques. Si des signes persistent malgré une optimisation des extraits pancréatiques, un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons peut être prescrit. Si besoin, après il sera réalisé un enrichissement calorique par voie orale, le recours à une alimentation par sonde nasogastrique ou par gastrotomie sera indiquée chez un enfant ayant un rapport « poids/taille » < 85 %.

Les complications digestives peuvent être multiples comprenant :

- Reflux gastro-œsophagien (mesures hygiéno-diététiques, inhibiteur de pompe à protons si besoin)
- Constipation (hydratation, laxatifs osmotiques au long cours)
- Syndrome obstruction intestinale distale (SOID) : spécifique à la mucoviscidose. Il s'agit d'un syndrome douloureux abdominal aigu localisé dans la fosse iliaque droite. S'il est incomplet, le traitement repose sur une hydratation, antalgiques, solution de polyéthylène glycol ou lavement hyperosmolaire. S'il est complet (occlusion intestinal), le patient doit être hospitalisé en milieu chirurgical.
- Pancréatite aiguë (hospitalisation, avis spécialisé)
- Colite à *C. difficile* (métronidazole per os ou vancomycine)
- Syndrome de dysbiose
- Prolapsus rectal (réduction manuelle, conseils hygiéno-diététiques et réadaptation des extraits pancréatiques)
- Invagination intestinale iléo-colique (urgence chirurgicale)
- Mucocèle appendiculaire, spécifique à la mucoviscidose (laxatifs osmotiques longs cours, chirurgie si syndrome douloureux de la fosse iliaque droite)
- Majoration de l'incidence des maladies inflammatoires du tube digestif et des cancers colorectaux (dépistage précoce).
- Complication hépato-biliaire, le dépistage repose sur une échographie abdominale et bilan biologique hépatique annuel. Le traitement comprend la vaccination contre l'hépatite A et B et de l'acide ursodésoxycholique si besoin.
- Risque de fibrose aboutissant à une cirrhose et hypertension portale, insuffisance hépatocellulaire ⁴².

II.1.4.4 GENITALES

La stérilité concerne environ 97 % des hommes atteints de mucoviscidose. Elle est liée à une absence bilatérale de canaux déférents presque constante et responsable d'une azoospermie excrétoire. Chez la femme atteinte de mucoviscidose il n'y a pas d'anomalie anatomique du tractus génital. La fertilité féminine est généralement conservée, parfois diminuée. Le taux global de fertilité reste discuté. Les causes d'hypofertilité sont des cycles anovulatoires, des troubles hydroélectrolytiques et des anomalies de viscosité des sécrétions utérines et de la glaire cervicale ⁴².

II.1.4.5 AUTRES

II.1.4.5.1 Croissance & os

La croissance et le développement pubertaire doivent être surveillés régulièrement et un avis endocrino-pédiatre doit être demandé s'il existe un retard sévère. Le traitement par hormone de croissance relève d'un avis d'expert. La recherche de complications osseuses, articulaires, musculaires et particulièrement de signe d'ostéoporose doit être réalisée.

Le traitement repose sur la prévention des facteurs de risque : déficit en vitamine D, balance calcique négative, retard pubertaire et hypogonadisme, comorbidités (infection pulmonaire, dénutrition, diabète), et possiblement déficit en vitamine K. L'administration de vitamine D3 doit être favorisée, sous forme de bolus (UVEDOSE® ou ZYMAD®) ou d'administration quotidienne (ADRIGYL®, ZYMAD®, en débutant par 1000-2000 UI/j chez le nourrisson et 1000 à 5000 UI/j ensuite). Une administration quotidienne de Vitamine K est conseillée, en débutant par 0,5 mg à 2 mg chez le nourrisson et 1 à 10 mg chez l'enfant plus âgé. Les activités physiques favorisent la minéralisation. En cas d'hypogonadisme, un traitement substitutif peut être envisagé. Il justifie d'un avis spécialisé.

Le traitement par biphosphonates doit être discuté au cas par cas avec un médecin expert. Il est encadré par une densitométrie osseuse (DMO) avant le début du traitement et à 6 mois. Il est réservé aux indications suivantes : chez l'enfant avec un Z-score DMO rachis ou corps entier < -2 en association avec une ou plusieurs des situations suivantes : fractures après

traumatisme de bas grade ou tassements vertébraux ; transplantation d'organe en attente ou réalisée ; corticothérapie systémique continue ≥ 3 mois ⁴².

II.1.4.5.2 Diabète

Le diabète étant le plus souvent asymptomatique dans la mucoviscidose, il doit être dépisté de façon annuelle à partir de l'âge de 10 ans chez les patients insuffisants pancréatiques. Le test diagnostique de référence reste l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) (1.75 g/kg de glucose avec un maximum de 75g et mesures aux temps 0, 60 et 120mn). Selon les résultats de ce test, 4 niveaux de gravité sont définis :

- Test normal avec glycémie à 2h strictement inférieure à 140mg/dl (7.8 mmol/l)
- Intolérance glucidique avec glycémie à 2h entre 140 mg/dl (7.8 mmol/l) et 200 mg/dl (11.1 mmol/l)
- Diabète avec glycémie à 2h supérieure à 200 mg/dl (11.1 mmol/l) et glycémie à jeun normale (inférieure à 100mg/dl ou 5.6 mmol/l)
- Diabète avec glycémie à 2h supérieure à 200 mg/dl (11.1 mmol/l) et glycémie à jeun élevée (supérieure à 126 mg/dl ou 7 mmol/l).

L'HGPO doit être répétée en cas de symptômes cliniques évocateurs, de dégradation respiratoire ou nutritionnelle, d'alimentation entérale, de grossesse, et avant transplantation. L'hémoglobine glyquée (HbA1c) n'est pas recommandée comme test de dépistage mais uniquement dans la surveillance.

La prise en charge diététique sera adaptée sans restriction calorique et en privilégiant les aliments à index glycémique faible. Il n'y a pas d'indication de traitement médicamenteux au stade d'intolérance glucidique. En cas de diabète, le traitement repose sur l'insulinothérapie avec des schémas de type bolus, basal-bolus ou pompe portable à insuline selon les glycémies à jeun. Il existe peu d'études sur les traitements hypoglycémisants oraux qui peuvent rester indiqués (en attente des résultats d'une étude multicentrique européenne comparant l'insuline aux glinides). La surveillance repose sur le dosage trimestriel de

l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et environ tous les 6 mois en cas d'intolérance glucidique et d'un dépistage des complications (microangiopathie surtout ou macroangiopathie plus rare)⁴².

II.1.4.5.3 Néphrologiques & urologiques

Les patients atteints de mucoviscidose sont à risque de déshydratation aiguë particulièrement lors de fortes chaleurs, d'activité sportive intense ou d'épisodes fébriles. Le traitement repose sur les solutés de réhydratation orale et le sel. L'incontinence urinaire, les lithiases rénales et l'insuffisance rénale peuvent également être des complications liées à la mucoviscidose⁴².

II.1.4.5.4 Psychologiques

Parmi les pathologies observées et prise en charge par le psychologue et/ou le psychiatre et /ou le médecin traitant on notera : l'anxiété, les dépressions réactionnelles, les syndromes dépressifs majeurs et autres troubles psychopathologiques (troubles phobiques, obsessionnels) entravant l'adaptation et la qualité de vie du patient et /ou de sa famille. L'accompagnement psychologique fait partie intégrante de la prise en charge pluridisciplinaire des patients atteints de mucoviscidose tout au long de leur parcours de soins et de vie⁴².

II.1.5 SURVEILLANCE

II.1.5.1 Respiratoire

Le diagnostic, l'évaluation et la prise en charge sont effectués en CRCM. Cela nécessite une prise en charge pluridisciplinaire associant : un médecin du CRCM (pneumologue, gastro-entérologue ou interniste), les médecins spécialistes en fonction des atteintes d'organe, kinésithérapeute, infirmier(e), coordinateur(trice), diététicien(ne), psychologue, assistant(e) social(e), secrétaire, généticien clinique. Ainsi que d'autre professionnels de santé tel que les biologistes, généticiens moléculaires, médecins scolaires et les professionnels libéraux (médecin traitant, kinésithérapeute, pharmacien, infirmier(e)).

Les visites en CRCM ont lieu au minimum tous les 3 mois et doivent être rapprochées s'il existe une détérioration clinique et notamment respiratoire. Avant l'âge de 6 mois, elles doivent avoir lieu tous les mois puis tous les 2 mois jusqu'à l'âge de 1 an. A chaque visite en CRCM, il doit être réalisé une spirométrie et un ECBC avec recherche mycologique et une recherche pour les mycobactéries atypiques au moins une fois par an. Un bilan détaillé est réalisé au moins 1 fois par an ou si signes d'appel ⁴².

II.1.5.2 Autres

- Age osseux à partir de 8 ans et chaque année en cas de retard.
- Densitométrie osseuse à partir de 8 ans tous les 2 à 5 ans si le Z-score est supérieur à -1, tous les 2 ans si le Z score est entre -1 à -2 et tous les ans si le Z score est inférieur à -2 ou en cas de fracture de bas grade, de facteur de risque de fragilité osseuse ou avant début de traitement spécifique de la déminéralisation osseuse. Les tassements vertébraux doivent être recherchés par radiographie de profil du rachis en cas de Z score inférieur à -2 avec douleur dorsale et/ou diminution de taille
- Bilan phosphocalcique (25-hydroxy vitamine D, parathyroïde, calcémie, phosphorémie et calciurie) tous les ans.
- Les mesures anthropométriques (taille, poids, IMC) doivent être prise systématiquement lors de chaque consultation. Une consultation diététique, doit avoir lieu au minimum tous les ans et être rapprochée s'il existe une dégradation nutritionnelle.
- Il faut dépister systématiquement une insuffisance pancréatique définie par une élastase fécale inférieur à 200 µg/g. Si le dosage est normal, il faudra le répéter à fortiori en cas d'apparition de signes cliniques évocateurs d'insuffisance pancréatique (stéatorrhée, retard de croissance).
- Un bilan nutritionnel biologique doit être réalisé avant la fin du deuxième mois, à 1 an et à 2 ans ⁴².

II.1.6 EVOLUTION

II.1.6.1 Pronostic

Des changements épidémiologiques sont survenus à la fois dans l'incidence de la mucoviscidose, qui semble diminuer dans la plupart des pays, et dans la survie des patients, qui s'est grandement améliorée au cours des dernières décennies ⁴³⁻⁴⁷. Lorsque la mucoviscidose a été décrite pour la première fois par Dorothy H. Anderson en 1938 ¹⁹, les patients décédaient généralement au cours de leur première année de vie. De nos jours, le pronostic des patients atteints de mucoviscidose s'est grandement amélioré au cours des dernières décennies et la proportion de patients adultes dépasse celle des enfants dans les pays développés avec un âge médian de survie proche de 50 ans. Cette croissance devrait se poursuivre, comme l'illustre une étude basée sur le registre européen de la mucoviscidose, qui prévoyait que le nombre de patients adultes vivant avec la mucoviscidose en Europe devrait augmenter de 75% entre 2010 et 2025 ⁴⁸. En raison de l'évolution de l'épidémiologie, un nombre croissant d'études a également été consacré aux patients qui atteignent l'âge de 40 ans. Ces « survivants de longue durée » représentent désormais 11,9% de la population atteinte de mucoviscidose en France ^{49,50}.

De nombreux facteurs sont à l'origine de ces avancées majeures telles que la standardisation des soins, avec une prise en charge des patients dans des centres spécialisés par des équipes multidisciplinaires, un meilleur contrôle de l'infection pulmonaire avec le développement de nouvelles thérapies par inhalation, un meilleur contrôle de la colonisation de *P. aeruginosa*, une supplémentation nutritionnelle agressive en enzymes pancréatiques, un diagnostic précoce par dépistage néonatal et la transplantation pulmonaire ⁴⁴.

La découverte du gène responsable de la mucoviscidose en 1989 – le gène CFTR – a ouvert la voie à de nouvelles approches thérapeutiques et à l'avènement de thérapies ciblées ⁵¹. Notamment avec les nouvelles thérapies protéiniques qui permettent une amélioration des paramètres biologiques et cliniques de la mucoviscidose ⁵². Bien qu'il y ait une variabilité dans la réponse, les thérapies protéiniques transforment la vie des patients atteints de mucoviscidose et leur apparition devrait améliorer encore la survie des patients dans les années à venir. Ces molécules n'étant commercialisées que depuis 2012, il est trop tôt pour évaluer leur impact sur la survie des patients. C'est pourquoi une équipe américaine a

récemment cherché à modéliser, grâce à des simulations basées sur les données du registre américain de mucoviscidose, les résultats de santé à long terme des patients atteints de mucoviscidose traités par l'association lumacaftor-ivacaftor (ORKAMBI[®])⁵³. Ce traitement devrait augmenter de 6,1 ans l'âge médian de survie des patients homozygotes F508del. L'augmentation de la survie est encore améliorée par l'instauration du traitement à un âge précoce et la persistance du traitement (une augmentation de 17,7 ans si le traitement est débuté à 6 ans et de 3,8 ans s'il est débuté à 25 ans).

L'augmentation des estimations de survie modifie indéniablement la perception de la maladie par la population et conduit à une réflexion éthique sur les décisions à prendre par les couples lors du diagnostic de mucoviscidose avant la naissance⁵⁴.

II.1.6.2 Nouvelles thérapies

De nouvelles molécules visant à corriger les anomalies protéiques qui résultent des mutations du gène CFTR transforment actuellement la stratégie thérapeutique de la mucoviscidose. Elles visent à corriger les anomalies de la biogenèse de CFTR car on sait qu'une restauration partielle de l'ordre de 25 % suffit à corriger la clairance mucociliaire suffisamment pour avoir un bénéfice clinique. Ces thérapies se déclinent selon leur mécanisme d'action.

Restaurer la maturation et le trafic cellulaire (correcteur de CFTR). Les mutations de classe II altèrent le repliement membranaire et induisent une anomalie de la protéostase cellulaire du fait de l'accumulation des fragments de protéines mal repliés. La plupart des recherches se sont focalisées sur la plus fréquente des mutations : F508del. La délétion du 508^{ème} acide aminé génère à la fois une instabilité du domaine NBD1 auquel elle appartient, mais également des anomalies des interfaces entre les différents domaines. Ces correcteurs pourraient agir comme de véritables chaperons chimiques en stabilisant le repliement de CFTR. Le lumacaftor (VX-809) restaure les anomalies précoces de la biogenèse cellulaire. Son absence d'effet clinique en monothérapie a conduit à mettre au point des correcteurs de deuxième génération, comme VX-661 (tézacaftor) ou VX-445 (élexacaftor).

Restaurer le transport du canal CFTR (potentialisateur de CFTR). En cas de mutation de classe III ou IV, CFTR est présent à la membrane mais avec une dysfonction protéique du fait

soit d'un défaut d'activation, soit d'anomalies de la perméabilité. Ivacaftor (VX-770) restaure l'activation de la protéine mutée G551D et de huit autres mutations analogues. Ces études ont permis la mise sur le marché de KALYDECO[®]. L'absence de spécificité de la molécule, qui semble augmenter la probabilité d'ouverture du canal, a permis également de démontrer un effet bénéfique pour des mutations avec fonction résiduelle. Ivacaftor majore également la fonction de la protéine CFTR F508del. Ces résultats constituent un espoir tangible pour un nombre considérable de patients et ont permis l'autorisation de mise sur le marché de l'association lumacaftor-ivacaftor (ORKAMBI[®]). D'autres associations correcteurs-potentialisateurs devrait arriver prochainement sur le marché tel que le SYMKEVI[®] (tézacaftor-ivacaftor) ou le TRIKAFTA[®] (élexacaftor-tézacaftor-ivacaftor). Enfin, d'autres stratégies thérapeutiques comme la thérapie génique ou l'édition de transcrits sont à l'étude, mais ont pour l'instant un effet modeste.

La mise à disposition des nouvelles thérapies protéiniques ouvre une nouvelle ère dans le traitement de la mucoviscidose. Il faudra néanmoins apprécier l'effet à long terme et les modalités thérapeutiques optimales. Sans aucun doute dans les prochaines années se développera une stratégie de thérapie personnalisée dont la mise en place précoce pourrait clairement transformer le pronostic des patients¹.

II.2 ORKAMBI

II.2.1 THERAPIE PROTEINIQUE

II.2.1.1 Historique

C'est presque 25 ans après la découverte du gène *CFTR* que le premier modulateur (potentialisateur) CFTR (ivacaftor-KALYDECO[®]) a pu être commercialisé. Ce potentialisateur a été approuvé en 2012 pour le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de ≥ 6 ans porteurs d'au moins une mutation G551D. Il s'agit du premier traitement ayant permis une correction de la protéine CFTR et il a été associé à des améliorations significatives au niveau du test de la sueur, de la différence de potentiel nasal et de la fonction pulmonaire (augmentation moyenne du VEMS de 8,7 %) ⁵⁵.

En 2015, l'association de ivacaftor (potentialisateur) avec lumacaftor (correcteur) a donné l'ORKAMBI[®] (lumacaftor-ivacaftor) approuvée pour les patients âgés de ≥ 12 ans, homozygotes F508del ⁴⁹. Et plus récemment, l'ORKAMBI[®] a été approuvé pour les patients âgés de ≥ 2 ans depuis janvier 2020 en France ⁵⁶. Il existe des études en cours, évaluant son efficacité chez les nourrissons pour déterminer s'il pourrait prévenir les complications précoces de la mucoviscidose, y compris le développement d'une insuffisance pancréatique qui survient invariablement chez les patients homozygotes F508del. Le lumacaftor-ivacaftor augmente significativement le VEMS et est associé à un taux plus faible d'exacerbations pulmonaires, d'hospitalisations et d'utilisation d'antibiotiques intraveineux.

En 2018, une deuxième double association SYMKEVI[®] (tézacaftor-ivacaftor) est apparue ⁵⁰ et, très récemment, une trithérapie TRIKAFTA[®] (élexacaftor-tézacaftor-ivacaftor) a été approuvée pour le traitement des patients âgés de ≥ 12 ans porteurs d'au moins une mutation F508del aux Etats Unis ⁵⁷. Cette thérapie très prometteuse est associée à une augmentation du VEMS de 14 %, à une amélioration significative de la concentration de chlorure dans la sueur, une diminution du nombre des exacerbations pulmonaires et une amélioration de la qualité de vie. En France, le KAFTRIO[®] (TRIKAFTA[®]) et le SYMKEVI[®] sont en attente d'autorisation de mise sur le marché ⁴⁴.

II.2.1.2 Développement

La recherche visant à découvrir des composés susceptibles d'agir sur une protéine CFTR dysfonctionnelle a été développée en recueillant des cellules pulmonaires explantées chez des patients atteints de mucoviscidose qui avaient subi une transplantation pulmonaire. Ces cellules ont été cultivées dans des microplaques pour créer un modèle pharmacologique *in vitro* qui a ensuite été utilisé pour tester robotiquement des centaines de milliers de composés pour leurs effets cellulaires sur la fonction CFTR ⁵⁸.

Bien que la recherche se soit initialement concentrée sur les patients présentant la mutation génétique la plus courante (F508del), la première découverte majeure utilisant cette approche était un composé qui a fonctionné comme un potentialisateur, l'ivacaftor. L'action de cette molécule concerne les mutations « *gating* » correspondant à un défaut de déclenchement (perturbation de la régulation du canal chlorure). La mutation « *gating* » la plus courante est appelée p.Gly551Asp (G551D) (www.cysticfibrosis.org). La prévalence de cette mutation varie d'un pays à l'autre, mais environ 1,7% de la population française de mucoviscidose est hétérozygote pour ce défaut (*registre français de la mucoviscidose 2018*). Il existe de nombreux autres défauts de déclenchement et l'ivacaftor est également efficace dans cette classe de mutation ⁵⁹. L'ivacaftor s'est également avéré bénéfique chez les adultes porteurs de la mutation de la fonction résiduelle R117H qui ont tendance à avoir une maladie moins grave pendant l'enfance ⁶⁰.

L'utilisation de l'ivacaftor seul pour traiter des patients homozygotes pour la mutation F508del s'est avérée inefficace ⁶¹. Une molécule supplémentaire, le lumacaftor (correcteur) est nécessaire pour corriger la structure tridimensionnelle des protéines CFTR F508del mal repliées, autorisant la protéine à atteindre les membranes cellulaires où elles pourraient être encore améliorées grâce à l'effet secondaire de potentialisation par l'ivacaftor. Le lumacaftor seul n'ayant pas non plus de bénéfice clinique (amélioration modeste au niveau du chlore sudoripare par rapport au placebo après quatre semaines de traitement ⁶²; insuffisant pour justifier l'investigation en monothérapie dans les études de phases ultérieures ⁶³). L'association du lumacaftor-ivacaftor a abouti au médicament dénommé ORKAMBI[®]

Les principaux essais conduisant à l'autorisation de mise sur le marché de l'utilisation du lumacaftor-ivacaftor étaient deux études multinationales de phase III, en double aveugle, contrôlées, versus placebo, publiées en 2015, appelées TRAFFIC et TRANSPORT⁷. Les études ont démontré une efficacité similaire pour lumacaftor 600 mg une fois par jour ou 400 mg deux fois par jour utilisé en association avec l'ivacaftor 250 mg deux fois par jour et le critère de jugement principal d'amélioration significative du pourcentage du VEMS a été atteint. La formule commercialisée comprenait le schéma posologique biquotidien de lumacaftor 400 mg pour plus de simplicité d'utilisation étant donné que le composant ivacaftor de l'association médicamenteuse devait être administré deux fois par jour pour être efficace de manière optimale⁶⁴.

II.2.2 IVACAFTOR : MECANISME D'ACTION

L'ivacaftor restaure la fonction des protéines CFTR avec des mutations perturbant la régulation du canal chlorure appelées mutation « *gating* » (défauts de déclenchement)^{6,65}. Ces mutations produisent des protéines CFTR correctement synthétisées qui sont transportées vers la membrane cellulaire apicale, mais leur canal ionique est bloqué ; soit les protéines ne peuvent être activées, soit elles ont une fonction chlorure anormale. Ivacaftor est capable de « bloquer » le canal en position ouverte et de restaurer la fonction CFTR⁶⁴.

Dans l'étude de Fredrick Van Goor⁶⁶, il a été démontré que le VX-770 (ivacaftor) est un potentialisateur de la fonction des canaux pour les mutations G551D, F508del et CFTR Cl⁻ de type sauvage. Un potentialisateur de CFTR est un agent pharmacologique qui augmente le flux d'ions à travers les canaux CFTR activés. Pour qu'un potentialisateur CFTR agisse, le CFTR doit être à la surface de la cellule et le canal CFTR doit être activé par des voies de signalisation endogènes de l'AMPc / PKA telles que la stimulation des récepteurs β -adrénergiques, VIP ou adénosine^{67,68}. On s'attend donc à ce qu'un potentialisateur tel que l'ivacaftor fonctionne dans le contexte du contrôle physiologique normal de la fonction CFTR en augmentant son activité uniquement quand et où cela est nécessaire. Dans ces systèmes *in vitro*, l'ivacaftor remplissait cette définition d'un potentialisateur CFTR en augmentant la sécrétion de Cl⁻ uniquement après stimulation de la voie de signalisation AMPc / PKA par l'ouverture du canal CFTR. Leur étude suggère que l'ivacaftor agit directement sur CFTR pour augmenter son

activité de déclenchement. L'action directe sur le CFTR est étayée par des études indiquant que l'ivacaftor n'a pas modulé la signalisation de l'AMPc / PKA. Les résultats de l'étude montrent que l'ivacaftor a augmenté la sécrétion de Cl⁻ médiée par CFTR pour les mutations G551D / F508del⁶⁶.

II.2.3 LUMACAFTOR : MECANISME D'ACTION

II.2.3.1 *Physiopathologie F508del-CFTR*

Pour rappel, la mutation F508del correspond à la délétion de trois nucléotides au niveau de l'exon 11, aboutissant à l'élimination d'une phénylalanine en position 508 de la protéine. Il en résulte une anomalie de la glycosylation de la protéine CFTR. Les personnes avec une mutation F508del, ont une longueur de CFTR transcrite complète, mais celle-ci est reconnue comme mal repliée par la cellule et se voit réduire la probabilité de dissociation des chaperons moléculaires, empêchant en grande partie sa maturation. Elle reste en général localisée dans le cytoplasme (réticulum endoplasmique) où les protéines F508del-CFTR seront rapidement dégradées par les protéosomes cytoplasmiques avant qu'elles n'atteignent la membrane cellulaire là où elles sont censées être positionnées pour effectuer le transport transépithélial des ions⁶⁹. C'est un défaut dans la voie du trafic intracellulaire. Il existe tout de même de petites quantités de protéines CFTR atteignant la membrane cellulaire mais avec un transport d'ions défectueux. Les individus ont donc une fonction CFTR minimale (aucune fonction CFTR significative) appartenant à la classe II (défaut de trafic)⁵⁴.

L'objectif des thérapies protéiniques est de corriger ces défauts de maturation et de transport. Le premier médicament correcteur découvert chez les patients F508del est le lumacaftor⁶³.

II.2.3.2 *Pharmacologie lumacaftor*

Plusieurs éléments de preuves suggèrent que le VX-809 (lumacaftor) fonctionne en favorisant le pliage approprié d'une fraction de la protéine F508del-CFTR pendant sa biogenèse, lui permettant de quitter le réticulum endoplasmique et d'atteindre la surface cellulaire puis de fonctionner normalement.

Premièrement, le lumacaftor a augmenté l'efficacité d'exportation de la protéine F508del-CFTR du réticulum endoplasmique, suggérant qu'une fraction de la protéine a atteint une conformation protéique plus stable (correction du défaut de repliement) qui n'a pas été reconnue comme défectueuse par les voies de contrôle qualité du réticulum endoplasmique ⁶⁹⁻⁷².

Deuxièmement, le lumacaftor a diminué la sensibilité protéolytique de la protéine et du fragment NBD2, ce qui correspond à une conformation protéique plus intacte ^{69,73,74}.

Troisièmement, l'activité de déclenchement du canal de la protéine corrigé par lumacaftor était normale, ce qui indique que le lumacaftor a favorisé les interactions entre le domaine 1 et le domaine 2 permettant le déclenchement normal du canal ^{69,75-77}.

Quatrièmement, la stabilité de la surface cellulaire de la protéine F508del-CFTR corrigé par lumacaftor était similaire à celle de la protéine CFTR sauvage, ce qui suggère qu'il n'a pas été reconnu comme défectueux par les voies périphériques de contrôle de qualité et donc dégradé ^{78,79}.

II.2.4 ORKAMBI EN PRATIQUE

II.2.4.1 Effets cliniques

Les études de phase III TRAFFIC & TRANSPORT ⁷ (patients \geq 12 ans) ont rapporté une amélioration moyenne modeste mais significative du VEMS de 2,6 à 4,0% par rapport au placebo à 24 semaines (VEMS moyen à 61 %). L'étude a ainsi atteint son critère de jugement principal, mais avec une amélioration de la fonction pulmonaire inférieure à 5% généralement acceptée. L'étude PROGRESS ⁸ - qui comparait les résultats à long terme (96 semaines) avec l'histoire naturelle du déclin de la fonction pulmonaire chez les patients non traités – a rapporté un taux plus lent de déclin du VEMS de 42%. Cependant, ces données étaient sujettes à plusieurs facteurs de confusion (possible différence entre les participants, périodes d'observation différentes pour le calcul du taux de déclin, données essentiellement américaines). En France, l'étude en vie réelle de Pierre-Régis Burgel et al ¹¹ du traitement par lumacaftor-ivacaftor chez les patients de plus de 12 ans F508del homozygote constate une amélioration du VEMS de 3,67 %.

Le taux d'exacerbations pulmonaires diminuait de 30% à 39% dans le groupe lumacaftor-ivacaftor par rapport au placebo et il a été démontré par la suite dans une analyse post hoc que de tels bénéfices se produisaient indépendamment du fait qu'il y ait eu ou non des améliorations initiales de la fonction pulmonaire ⁷⁸. Ce constat est particulièrement important compte tenu du rôle délétère des exacerbations pulmonaires sur le déclin des fonctions respiratoires à long terme ⁸⁰. La diminution du taux d'exacerbation pulmonaire annuel a été confirmée à long terme ⁸. Le taux d'hospitalisation ou d'utilisation d'antibiotiques par voie intraveineuse était également plus faible dans les groupes lumacaftor-ivacaftor et confirmé en vie réelle avec une diminution des cures d'antibiothérapie intra veineux de 35% ^{7,8,11}.

Indépendamment de ses effets en tant que modulateur CFTR, le lumacaftor-ivacaftor a été rapporté ayant une activité synergique inattendue contre des souches de *P. aeruginosa* ⁸¹. Ces bactéries résistantes aux antibiothérapies sont un problème important chez les personnes atteintes d'une infection pulmonaire chronique. Bien qu'il soit peu probable que les modulateurs CFTR éradiquent ces bactéries chez les patients atteints de bronchectasie significative, ils pourraient s'avérer utiles en association avec les antibiothérapies pour minimiser l'impact du *P. aeruginosa* sur la progression de la maladie ^{54,64}.

Les indices nutritionnels ont également été considérablement améliorés et les bénéfices ont été maintenus à long terme. En vie réel, le gain d'IMC a été de +0,73 kg/m² ¹¹.

Au sujet de la fonction CFTR, le traitement a montré une modeste restitution avec une différence de 11 mmol/l des taux de chlorure sudoripare par rapport au placebo après 56 jours de traitement ⁸².

Les études ci-dessus ont été réalisées chez des patients âgés de 12 ans et plus. Par la suite, une étude ouverte de 24 semaines chez des enfants âgés de 6 à 11 ans traités par lumacaftor-ivacaftor a été réalisée ⁵⁶. Il n'y a pas eu de changements significatifs des fonctions pulmonaires, ce qui était peut-être attendu étant donné le VEMS moyen relativement bien conservé de 91,4% dans la cohorte de l'étude, comme cela est typique pour les enfants atteints de mucoviscidose de ce groupe d'âge. L'étude a cependant montré des améliorations significatives de l'index de clairance pulmonaire, correspondant à une mesure de la fonction

pulmonaire des voies aériennes distales, considérée comme plus sensible. Une autre étude contrôlée randomisée en double aveugle, dans une cohorte de patients du même âge, a également démontré des améliorations statistiquement significatives de l'indice de clairance pulmonaire, critère de jugement principal de l'étude, ainsi que du VEMS par rapport au placebo sur une période de 24 semaines⁸³. Il a également été démontré dans l'étude de James A. Hammond et al⁸⁴ que l'utilisation du lumacaftor-ivacaftor chez des enfants atteints de mucoviscidose sévères avec un déclin soutenu et rapide de la fonction pulmonaire ou un VEMS inférieur à 40% malgré une utilisation optimale des traitements permettait une récupération de la fonction pulmonaire sans que ces bénéfices ne soient homogènes chez tous les patients. Ces réponses variables pourraient être dues à une physiopathologie de la maladie pulmonaire différente entre les adultes et les enfants atteints de mucoviscidose. Il est possible que l'obstruction initiale des voies aériennes distales soit plus réversible qu'une bronchectasie étendue grâce à la restauration de la fonction CFTR⁸⁵.

Le Z score de l'IMC a augmenté de façon significative dans le groupe lumacaftor-ivacaftor de 0,15.

Le taux de chlorure sudoripare s'améliorait significativement de façon plus importante que chez les adultes, d'environ 20 mmol/l^{5,86}. Cela suggère peut-être une plus grande efficacité chez les enfants par rapport aux adultes en ce qui concerne le niveau de correction CFTR.

Plus récemment, Vertex a financé une étude ouverte de 24 semaines évaluant l'innocuité, la tolérance et la pharmacocinétique du lumacaftor-ivacaftor chez les enfants âgés de 2 à 5 ans^{87,88}. Le médicament a été généralement bien toléré dans ce groupe d'âge, bien que 3 patients sur 60 aient arrêté le traitement par lumacaftor-ivacaftor en raison d'élévations significatives des enzymes hépatiques.

Les résultats des études en cours sont attendus sur l'utilisation du lumacaftor-ivacaftor chez les enfants de 1 à 2 ans. Une telle utilisation précoce de ces traitements offre un plus grand potentiel pour la prévention des complications liées à la mucoviscidose et en particulier le développement de la bronchectasie. On ne sait pas encore si l'utilisation précoce du lumacaftor-ivacaftor aura un impact significatif sur la survenue de lésions pancréatiques et

d'insuffisance pancréatique comme cela a été observé avec l'utilisation précoce de l'ivacaftor

89

II.2.4.2 Indication

Le lumacaftor-ivacaftor est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 2 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR.

La dose recommandée chez les patients âgés de 12 ans et plus est de 2 comprimés 200 mg de lumacaftor/125 mg d'ivacaftor par voie orale toutes les 12 heures (soit une dose quotidienne totale de 800 mg de lumacaftor/500 mg d'ivacaftor).

La dose recommandée chez les patients âgés de 6 à 11 ans est de deux comprimés de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg toutes les 12 heures (soit une dose quotidienne de lumacaftor 400 mg/ ivacaftor 500 mg).

La dose recommandée chez les patients âgés de 2 à 5 ans et de plus de 14 kilos est d'un sachet de lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg toutes les 12 heures (soit une dose quotidienne de lumacaftor 300 mg/ ivacaftor 376 mg).

La dose recommandée chez les patients âgés de 2 à 5 ans et de moins de 14 kilos est d'un sachet de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg toutes les 12 heures (soit une dose quotidienne de lumacaftor 200 mg/ ivacaftor 250 mg).

Ce médicament doit être pris avec des aliments contenant des graisses. Les comprimés doivent être pris immédiatement avant ou après un repas ou une collation contenant des graisses ⁹⁰.

II.2.4.3 Surveillance

Il est recommandé de réaliser un bilan biologique hépatique (ALAT, ASAT et bilirubine) avant l'initiation de lumacaftor-ivacaftor puis tous les trois mois pendant la première année de traitement puis une fois par an.

La pression artérielle doit être surveillée régulièrement chez tous les patients pendant le traitement.

Un fond d'œil et un examen par un ophtalmologue doivent être réalisés avant la mise en route du traitement puis régulièrement pendant le traitement ⁹⁰.

II.2.4.4 Effets secondaires

Dans l'étude PROGRESS ⁸, l'incidence des événements indésirables était généralement similaire dans les groupes lumacaftor-ivacaftor et placebo. Le taux d'arrêt du traitement en raison d'un événement indésirable était de 4,2% chez les patients ayant reçu le lumacaftor-ivacaftor contre 1,6% chez ceux ayant reçu le placebo.

Mais en contexte réel, 14% à 17% des patients ont arrêté le traitement dans l'année suivant le début du traitement et dans les deux tiers des cas, cela a été rapporté comme étant dû à des effets indésirables du médicament ^{11,91}.

Les événements indésirables les plus courants étaient les exacerbations pulmonaires infectieuses, la toux, un bronchospasme, l'augmentation des expectorations et l'hémoptysie ^{7,11}. Les sensations d'essoufflement et d'oppression thoracique étaient également relativement fréquentes au début du traitement et en particulier chez les adultes et les personnes atteintes d'une maladie pulmonaire plus sévère. Il a été démontré qu'il existait un risque accru d'arrêt de traitement chez les patients adultes par rapport aux patients adolescents, ainsi que chez les patients avec un VEMS inférieur à 40% et chez les patients ayant été traités par antibiothérapies répétées au cours de l'année précédente, correspondant aux patients les plus fragiles ¹¹. Ces problèmes peuvent être surmontés en commençant le traitement à une dose plus faible ⁹². Certains centres adultes initient lumacaftor-ivacaftor à l'hôpital avec une surveillance étroite. Cela n'a pas été un problème pour la majorité des patients pédiatriques. Il a tout de même été démontré que 9% des adolescents présentaient des symptômes d'hyperréactivité bronchique avec une chute du VEMS d'environ 10% juste après l'introduction du lumacaftor-ivacaftor ⁹³.

Les effets secondaires gastro-intestinaux tels que les diarrhées, les nausées et les douleurs abdominales ont été des raisons d'arrêt.

L'ivacaftor subit un métabolisme hépatique important via le système du cytochrome P450 / CPY3A et il a été suggéré que des lésions hépatiques pourraient survenir en raison de produits de dégradation toxiques ou immunogènes. Le lumacaftor est excrété en grande partie inchangé dans les matières fécales ⁹⁴. Des élévations des enzymes hépatiques alanine aminotransférase et aspartate aminotransférase ont été rapportées lors du traitement par lumacaftor-ivacaftor, mais la plupart des élévations sont légères et transitoires ⁸. Il est difficile de déterminer la pertinence de ces changements car des changements similaires se produisent chez les patients atteints de mucoviscidose sans traitement en raison d'un dysfonctionnement hépatique lié à la maladie. Jusqu'à présent, il n'existe aucune preuve convaincante que le lumacaftor-ivacaftor provoque des lésions hépatiques cliniquement significatives. D'ailleurs dans l'étude de Pierre Régis Burgel et al ¹¹, le lumacaftor-ivacaftor a été très bien toléré sur le plan hépatique (deux arrêts de traitement à cause d'une élévation des transaminases dont 1 avec une hépatopathie préexistante). Le traitement doit être interrompu si les taux d'enzymes dépassent cinq fois la limite supérieure de la normale. Une surveillance plus étroite et des réductions de dose sont recommandées si le médicament est utilisé chez des patients atteints d'une maladie hépatique préexistante modérée ou sévère liée à la mucoviscidose.

De petites élévations de la pression artérielle ont été notées dans les essais cliniques et une surveillance régulière a donc été recommandée pendant le traitement ^{7,8}.

Des opacités non congénitales du cristallin ont été signalées chez des enfants traités avec des médicaments contenant de l'ivacaftor. Bien que celles-ci n'aient pas affecté la vision et que leur pertinence soit incertaine, des cataractes liées à l'ivacaftor ont été observées chez des rats nouveau-nés dans les études précliniques et des examens ophtalmologiques de base et de suivi sont donc recommandés chez les patients pédiatriques ⁹⁵.

Compte tenu de la dégradation de l'ivacaftor par le CPY3A, l'utilisation concomitante avec des inducteurs et des inhibiteurs puissants de cette enzyme peut affecter l'efficacité du traitement par lumacaftor-ivacaftor en modifiant les taux de médicament. Les agents antifongiques tels que l'itraconazole, qui sont couramment utilisés chez les patients atteints

de mucoviscidose, sont de puissants inhibiteurs du CYP3A et les schémas posologiques de lumacaftor-ivacaftor doivent donc être réduits lorsque de tels médicaments sont utilisés. Paradoxalement, les inducteurs puissants du CYP3A tels que la rifampicine et le traitement à base de plantes médicinales du millepertuis réduiront l'efficacité du lumacaftor-ivacaftor et doivent donc être évités. Compliquant davantage les interactions médicamenteuses, le lumacaftor est lui-même un puissant inducteur du CYP3A et peut donc limiter l'efficacité des médicaments éliminés par cette voie métabolique. En particulier, l'efficacité des contraceptifs hormonaux est diminuée et des méthodes alternatives de contraception doivent être utilisées pour éviter une grossesse lors de l'utilisation de ce médicament. La liste des interactions médicamenteuses est longue et un historique complet des médicaments, y compris l'utilisation de thérapies complémentaires, doit être pris avant de commencer le traitement ⁶⁴.

Au sujet des enfants de 6-11 ans, le lumacaftor-ivacaftor a été bien toléré ; le profil de tolérance était généralement similaire à celui observé dans les études plus importantes sur le lumacaftor-ivacaftor chez des patients plus âgés. Quatre patients ont arrêté le traitement (deux en raison d'événements indésirables liés au médicament : élévation des transaminases hépatiques, n = 1 ; éruption cutanée, n = 1). Aucun problème de sécurité n'a été associé à la spirométrie ⁵⁶.

11.2.4.5 Coût

L'étude de Pratyusha Vadagam et al ⁹ a démontré que le lumacaftor-ivacaftor a une meilleure efficacité clinique par rapport au placebo mais avec des coûts de traitement importants. En effet, bien que le lumacaftor-ivacaftor ait démontré une efficacité avec des effets secondaires mineurs et, surtout, qu'il ait offert une nouvelle option de traitement aux patients atteints de mucoviscidose avec la mutation F508del, le coût du traitement est estimé à environ 270000 \$ en 2016 aux États Unis. Cela est donc devenu une source de préoccupation pour la santé au même titre que les nouvelles thérapeutiques ⁹. Et malgré les avantages cliniques, le coût élevé du traitement nécessite une évaluation de la valeur globale du médicament en termes de rentabilité et d'impact financier sur les plans de la santé.

Depuis le lancement du lumacaftor-ivacaftor, plusieurs évaluations des technologies de la santé ont fourni des données supplémentaires. En 2015, le *National Center for Pharmacoeconomics d'Irlande* a comparé le lumacaftor-ivacaftor à la norme de soins et a estimé un gain supplémentaire en années de vie ajustées sur la qualité de 2,45 à un coût supplémentaire de 903947 €. Le rapport coût-efficacité différentiel a été estimé à 369 141 € par années de vie ajustées sur la qualité ⁹⁶. En 2016, le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) du Royaume-Uni a également publié un projet de directive contre la recommandation de lumacaftor-ivacaftor pour le traitement de la mucoviscidose, citant un coût de traitement annuel élevé de 104000 € par patient. De même, le *Scottish Medicines Consortium* n'a pas recommandé l'adoption du lumacaftor-ivacaftor (<https://cysticfibrosisnewstoday.com>)¹⁰⁰.

Il y a un manque de preuves dans la littérature publiée au sujet de la rentabilité et de l'accessibilité du médicament. Il est donc important d'évaluer le rapport coût-efficacité et l'impact budgétaire du lumacaftor-ivacaftor pour l'avenir ⁹.

Sur le même sujet, l'étude de AIDAN HOLLIS ⁹⁷ a montré que les prix du KALYDECO® et de l'OKRAMBI® sont bien plus élevés que ce qui est nécessaire pour récupérer les coûts de développement, même en supposant que ces coûts sont aussi élevés que les estimations les plus généreuses. Autrement dit, une grande partie du prix représente des rendements excédentaires pour les actionnaires de Vertex, plutôt qu'un paiement raisonnable pour son investissement. La situation appelle les payeurs à explorer de nouvelles stratégies pour relever les défis créés par les médicaments coûteux ⁹⁷. D'autant plus pour l'OKRAMBI® car ses bénéfices cliniques sont moindres que les bénéfices cliniques liés au KALYDECO®.

Mais il est intéressant de contraster les études précédemment citées par des études modélisant l'état de santé à long terme. Certains auteurs démontrent que le traitement par lumacaftor-ivacaftor entraînera une survie accrue, avec une fonction pulmonaire préservée plus longtemps (plusieurs années) et un risque plus faible de transplantation pulmonaire. De plus l'initiation du lumacaftor-ivacaftor à un âge plus jeune, lorsque la maladie pulmonaire est moins sévère, avec un traitement ininterrompu conduirait à une augmentation des gains de survie chez ces patients atteints de mucoviscidose ^{53,98}.

Devant l'augmentation significative de la prescription de thérapies modulatrices de la mucoviscidose, son coût se chiffrant en millions, il est vital que la recherche sur les résultats cliniques à plus long terme soit réalisée.

Devant le manque de preuve dans la littérature publiée au sujet de la rentabilité, il est important de poursuivre l'évaluation du rapport coût-efficacité et l'impact budgétaire du lumacaftor-ivacaftor pour l'avenir⁹.

En France, une étude épidémiologique est en cours⁹⁹.

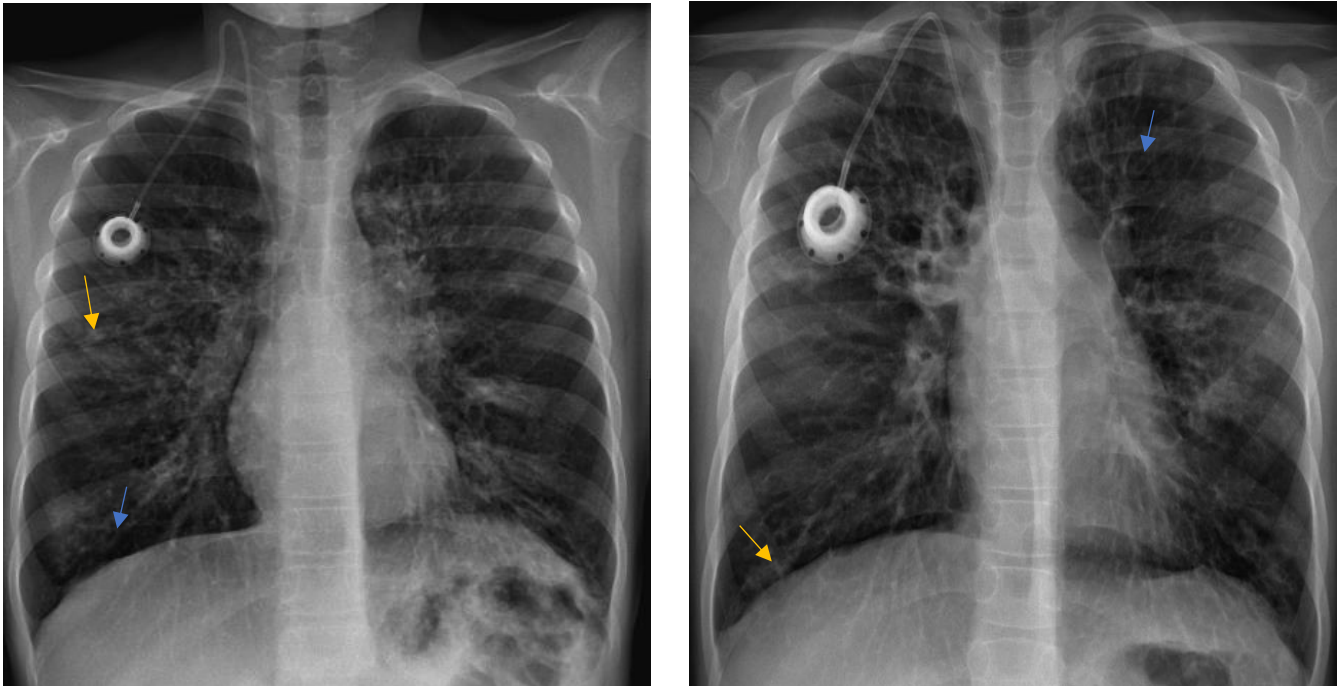
II.3 IMAGERIE THORACIQUE

II.3.1 CONTEXTE

L'atteinte pulmonaire est la principale cause de mortalité chez les patients atteints de mucoviscidose. Pour cette raison, il est essentiel d'améliorer le diagnostic pulmonaire chez les patients pour mieux prédire l'évolution de la maladie et surveiller les traitements. Pour cela, l'évolution de l'imagerie a permis de mieux appréhender l'atteinte pulmonaire. Depuis 40 ans, l'évolution de la mucoviscidose a été évaluée par différents examens radiologiques. Initialement par la simple radiographie de thorax puis la tomodensitométrie (TDM) thoracique a fourni une méthode plus sensible et plus récemment l'IRM thoracique est en pleine expansion ¹⁰⁰. Toute technique radiologique à ses avantages et ses inconvénients, le choix de la technique pour le diagnostic et le suivi de l'atteinte pulmonaire doit être basé sur les options cliniques et individuelles, de sorte qu'un traitement approprié puisse être fourni sans utilisation excessive de tests diagnostiques.

La radiographie thoracique est la procédure radiologique la plus ancienne et la plus fréquemment utilisée sur le plan de l'imagerie pulmonaire et jusque dans les années 1990 dans le domaine de la mucoviscidose (**image 1**). C'est une méthode rapide, peu coûteuse, facilement accessible et peu irradiante qui est largement utilisée pour évaluer les changements anatomiques pulmonaires ¹⁰¹. Pour les patients atteints de mucoviscidose, il est recommandé de réaliser une radiographie pulmonaire au moins une fois par an. Cependant, en raison de la faible résolution spatiale, elle ne convient que pour fournir des informations morphologiques globales telles que l'atélectasie ou l'épanchement pleural ¹⁰² ou des anomalies minimales et non spécifiques ¹⁰³. Elle ne peut pas définir avec précision la bronchiectasie, en particulier chez les patients jeunes ¹⁰⁴. De plus, la sensibilité de la radiographie thoracique est faible pour la détection des nodules pulmonaires, des infiltrats et des changements interstitiels ¹⁰⁵, ainsi qu'à la détection précoce des complications de la mucoviscidose ¹⁰⁶. Elle est donc moins sensible que la TDM pour l'évaluation dans la mucoviscidose ¹⁰⁷ y compris lors d'exacerbations pulmonaires ¹⁰⁸. En comparant la radiographie pulmonaire à la TDM, il a été prouvé que la TDM est une méthode plus précise et plus sensible pour surveiller la structure pulmonaire.

Image 1 : Radiographie pulmonaire de face chez des enfants atteints de mucoviscidose âgé de 7 ans (A) et 12 ans (B) retrouvant des dilatations de bronches (flèches bleues) et des impactions mucoïdes (flèche jaunes).



II.3.2 TDM ET MUCOVISCIDOSE

II.3.2.1 Intérêt et études

La TDM constitue actuellement la méthode « de référence » pour surveiller les changements morphologiques pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose ¹⁰⁹.

La spirométrie est l'examen de référence pour l'évaluation fonctionnelle pulmonaire et le VEMS est le principal indicateur de la progression de la maladie ¹⁰⁹. Mais il a été démontré que la TDM thoracique est plus sensible à la détection de la gravité de la maladie que la spirométrie ^{100,110,111}. Il existe une faible association entre la présence et l'étendue des lésions pulmonaires structurales par rapport aux paramètres fonctionnels ^{111,112}. Dans l'étude de P.A. de Jong ¹¹³, l'étendue des impactions mucoïdes et des bronchectasies s'aggravait considérablement dans le temps. Les dommages structurels observés à la TDM étaient irréversibles chez la plupart des patients atteints de mucoviscidose avec une aggravation du

score de Bhalla de 3.5% par an. Alors que les paramètres de la fonction pulmonaire évalués par spirométrie et pléthysmographie sont restés stables ou dans certains cas améliorés. De plus, chez de nombreux patients avec des paramètres fonctionnels normaux, il existait des dommages pulmonaires sur la TDM. Par conséquent, les auteurs suggèrent que la fonction pulmonaire dans certains cas ne parvient pas à révéler le début et la progression précoce de la maladie pulmonaire dans la mucoviscidose et que son utilisation comme outil d'évaluation des effets du traitement peut les sous-estimer. Cela peut être expliqué par le fait que l'évaluation fonctionnelle fournit une estimation globale de l'intégrité du poumon tandis que la TDM thoracique peut détecter des anomalies minimes sans pour autant être fonctionnellement significatives. La détérioration plus rapide des bronchectasies périphérique au score de TDM que la fonction pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose a également été démontré par Tiddens et al ^{111,114}.

De plus, la spirométrie nécessite un effort respiratoire important et n'est pas recommandé chez les enfants de moins de six ans ¹⁰⁶. Il existe d'autres techniques fonctionnelles pour cette population, tel que la pléthysmographie mais qui nécessite d'endormir le nourrisson ou l'indice de clairance mais nécessite un centre spécialisé ; ces deux examens ne peuvent donc être réalisés en routine.

Enfin, la spirométrie est moins sensible pour l'évaluation des voies aériennes distales, témoins de lésions précoces dans la mucoviscidose ^{115,116}. Or il a été démontré que l'infection, l'inflammation et les anomalies à la TDM thoracique sont déjà présentes chez une proportion significative de nourrissons atteints de mucoviscidose à l'âge de 3 mois ^{110,117}. De plus, depuis l'avènement des nouvelles thérapeutiques et des traitements plus précoces, le VEMS est devenu moins pertinent en tant qu'outil d'étude pour l'évaluation des thérapeutiques.

Ces résultats suggèrent que la TDM thoracique peut être utilisée pour détecter précocement la présence et l'étendue d'une maladie pulmonaire structurelle, et permettre une meilleure évaluation des traitements d'autant plus qu'il s'agit d'un examen non invasif, réalisable dans tous les centres, reproductible, rapide et réalisable à tout âge ¹⁰⁹. Il existe d'ailleurs un score, PRAGMA-CF, pour évaluer les TDM thoraciques chez les enfants de moins de 6 ans ¹¹⁸.

Par ailleurs, l'utilisation de la TDM thoracique dans les essais cliniques s'est avérée utile et validée ¹¹⁹. En raison de la sensibilité accrue de la TDM thoracique par rapport à la spirométrie, des échantillons de plus petite taille seront nécessaires dans les études cliniques utilisant des paramètres de TDM ¹¹⁰. Cependant, comme pour la spirométrie, l'utilisation de cette technique nécessite une standardisation et un temps de lecture des images.

Pour aider à la standardisation de l'interprétation des TDM thoraciques il a été développé de nombreux scores pour objectiver et évaluer la gravité de l'atteinte pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose ¹²⁰. Les deux systèmes de notation les plus couramment utilisés sont le score de Bhalla modifié ^{121,122} et le score de Brody modifié ¹²³. Ces deux scores évaluent l'étendue et la gravité de la maladie pulmonaire sur la TDM thoracique avec une précision similaire et une bonne variabilité inter observateurs ¹¹³. Ils permettent une évaluation objective et quantitative, ainsi qu'une comparaison pour le même patient au cours du temps et des comparaisons entre patients. Il est prouvé qu'une détérioration des scores de notations sont associée à une morbidité et une mortalité accrue. L'indice de gravité des bronchectasies (ISB), outil plus récent, est prédictif pour évaluer la gravité des bronchectasies et les patients présentant un risque de mortalité, d'hospitalisation et d'exacerbation ¹²⁴. La bronchectasie et l'impaction mucoïde reçoivent la pondération la plus élevée dans presque tous les systèmes de notation, car ils sont considérés comme caractéristiques de la mucoviscidose. À ce jour, aucun système de notation a une sensibilité plus élevée qu'un autre pour le suivi de la mucoviscidose.

Plusieurs études ont montré que les scores de TDM thoracique sont prédictifs du taux d'exacerbation pulmonaires, critère considéré comme une mesure clé des résultats d'efficacité clinique ^{125,126}. L'étude de Don B. Sanders et al ¹²⁷, montre qu'il existe une association significative entre les scores de Brody et le taux d'exacerbations pulmonaires jusqu'à 10 ans plus tard. Cette association est plus forte que pour le VEMS obtenu au moment de la TDM, ce qui suggère que les scores de TDM thoracique offrent une meilleure capacité à prédire l'évolution de la maladie et à identifier les patients à risque de progression plus sévère ¹²⁸. Les données des TDM ont également été corrélées à la survie. En effet, chez les patients en attente de transplantation pulmonaire, il a été démontré que les personnes présentant une TDM thoracique plus pathologique présentaient un risque plus élevé de décès ¹²⁹. L'étude de Aoife Kilcoyne et al ¹³⁰, a montré que les anomalies du scanner thoracique sont

significativement associées aux mesures de la qualité de vie dans la mucoviscidose adulte, indépendamment des mesures cliniques ou spirométriques. Dans l'étude de Ayse Senay Sasihuseyinoglu et al ¹³¹, l'évaluation des TDM chez les enfants atteints de mucoviscidose a retrouvé des relations significatives entre le score de Bhalla et le poids, l'IMC et la présence de *P. aeruginosa* dans les ECBC. Il a également été trouvé une corrélation significative entre le score de Bhalla et le VEMS, la CVF, le DEM25-75. Ce qui sous-entend que le scanner thoracique est un outil de diagnostic important pour l'évaluation pulmonaire des enfants atteints de mucoviscidose ¹⁰⁶. L'étude de Carpio Carlos et al ¹⁰⁶ a évalué le score de Bhalla chez les enfants atteints de mucoviscidose et il a été observé une détérioration significative du score de Bhalla, particulièrement pour certains items, tel que la sévérité des broncheectasies, l'épaississement péri bronchique, l'impaction mucoïde et l'extension des lésions. Tandis qu'il n'y avait pas de détérioration significative du VEMS et de la CVF. La TDM a également été évaluée comme un bon moyen d'évaluation des thérapeutiques d'exacerbation à court terme grâce à la diminution de l'épaississement péri bronchique, des impactions mucoïdes et du score radiologique total ¹³². Enfin, il a été démontré que la gravité des lésions observées à la TDM est corrélée aux marqueurs inflammatoires dans le lavage broncho-alvéolaire chez les jeunes enfants atteints de mucoviscidose ¹⁰³.

Ces différentes études impliquent que la TDM à sa place dans le suivi de la mucoviscidose, ainsi que pour les études. D'autant plus qu'un traitement précoce et agressif pourrait retarder la progression de la maladie. L'évaluation fonctionnelle et l'imagerie sont donc complémentaires.

II.3.2.2 Lésions

Les patients atteints de mucoviscidose peuvent présenter un large éventail d'anomalies pulmonaires, visibles à la TDM, telles que : broncheectasie, épaississement péri bronchique, impaction mucoïde, sacculaton, abcès, bulle, emphysème, piégeage d'air, atélectasie, perfusion en mosaïque, opacité en verre dépoli, nodules acineux, consolidation alvéolaire, épaississement des cloisons interlobulaires et intralobulaires. La broncheectasie, l'épaississement péri bronchique et l'impaction mucoïde sont les anomalies les plus fréquentes ¹³³ (**image 2**).

La bronchectasie est définie comme une dilatation des bronches, généralement causée par une inflammation chronique, majorée par les infections à répétition. Elle est considérée comme un signe structurel cardinal dans les stades avancés de la mucoviscidose. Il a été observé que l'incidence et l'étendue des bronchectasies augmentaient avec l'âge ¹¹⁷. La définition radiologique correspond à un diamètre interne de la bronche supérieur au vaisseau adjacent (ou rapport de 0.8 chez l'enfant) ou une bronche visible à la périphérie des poumons ¹³⁴. En coupe transversale, cette lésion est connue sous le nom de signe «de la bague à chaton».

L'impaction mucoïde, est une obstruction totale ou partielle de la lumière bronchique causée par une composition anormale du liquide de la muqueuse épithéliale.

L'épaississement de la paroi bronchique apparaît précocement au cours de la mucoviscidose, dès les premiers mois de vie ¹¹⁷.

Le trappage (piégeage d'air) sur les TDM expiratoires reflète indirectement les anomalies structurelles des voies aériennes périphériques étant donné que les voies respiratoires mesurant moins de 1 mm ne peuvent pas être visualisées directement sur les TDM ⁸⁵. Il est détecté sur les images expiratoires comme des zones hypodenses contrastant avec le parenchyme alentour. L'air emprisonné est observé très souvent et précocement chez les patients atteints de mucoviscidose ¹³⁵.

La bronchectasie est considérée comme irréversible, tandis que l'impaction mucoïde, l'épaississement péri bronchique et le trappage sont des caractéristiques considérées comme potentiellement réversibles dans la mucoviscidose ¹³⁶.

La TDM est également essentielle pour détecter les complications de la mucoviscidose, telles le pneumothorax.

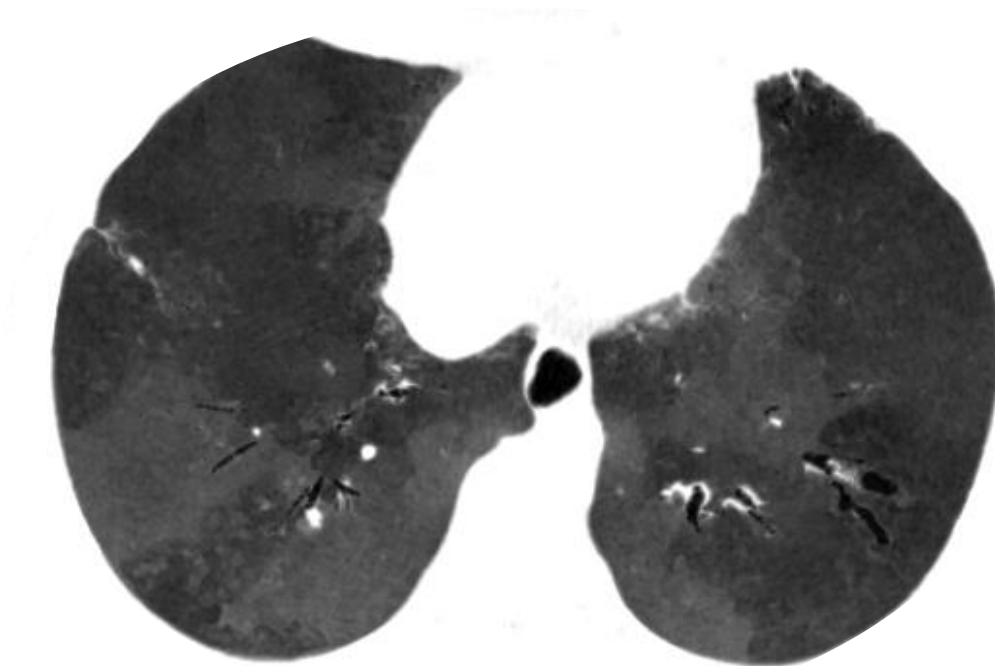
La surveillance par TDM, à partir de quel âge et quels intervalles, n'est pas clairement établie. Elle est laissée au choix du clinicien et en fonction du patient. De nombreux centres ont maintenant intégré la surveillance par TDM tous les 2 à 3 ans afin de mieux évaluer la progression de la maladie pulmonaire et la réponse aux traitements.

Image 2 : TDM thoracique d'un enfant atteint de mucoviscidose, coupe (A) : Dilatations de bronches (flèche bleu), impactions mucoïde (flèches jaune), épaissement bronchique (flèche orange). Coupe (B) : MinIP retrouvant un aspect de perfusion en mosaïque.

A



B



II.3.3 TECHNIQUES

II.3.3.1 Généralités

En pratique, il existe différents protocoles de TDM :

- TDM haute résolution (TDM-HR), dans laquelle des coupes de 0,5 à 1,5 mm d'épaisseur sont effectuées à des intervalles de 0,5 à 2 cm à la fin de l'inspiration, et des coupes limitées et espacées en expiration
- TDM hélicoïdaux dans laquelle le poumon entier est visualisé pour des images d'inspiration et d'expiration obtenu avec des doses de rayonnement supérieur à la TDM-HR.
- TDM multi-barrettes (TDM-MB), correspondant à une augmentation des détecteurs permettant une résolution plus élevée (taille de pixel de 0.5 à 1 mm dans toutes les directions spatiales) et une reconstruction 3D.

Le temps d'acquisition varie de 1 à 10 secondes, ce qui signifie que des images pratiquement sans artefact peuvent être obtenues même chez les patients dyspnéiques ou avec une difficulté de coopération (par exemple : la pédiatrie) ¹⁰⁵.

II.3.3.2 Techniques spécifiques

II.3.3.2.1 Projections d'intensité minimale

Les projections d'intensité minimale (MinIP) sont des reconstructions de TDM thoraciques générant des images au sein desquelles les éléments de faibles densités sont prépondérants. Au sein d'un volume donné, modulable, les voxels au-dessus du seuil de densité minimale sont supprimés de l'image. L'ajout de reconstruction MinIP à un protocole de TDM permet une amélioration de la détection de la dilatation des voies respiratoires, de l'évaluation de la présence de piégeage d'air et de l'aspect de perfusion en mosaïque ¹³⁷⁻¹³⁹.

II.3.3.2.2 Acquisitions expiratoires

Une autre amélioration est l'ajout de séquences expiratoires volumétriques ¹⁴⁰. Les approches traditionnelles de la TDM thoracique utilisent un ensemble de coupes, ce qui

entraîne une sous-estimation de l'étendue du piégeage de l'air. Un protocole volumétrique réalisé en expiration permet une évaluation complète de l'étendue du piégeage de l'air ^{141,142}. L'ajout systématique d'une acquisition expiratoire a montré que dans la plupart des cas, la perfusion en mosaïque sur les TDM inspiratoires correspondait à du piégeage aérique (majoration du gradient entre zone hypo et hyperdense).

L'étude de Kang et al ¹⁴³ a retrouvé que les zones de perfusion en mosaïque sur la TDM correspondaient à des zones pathologiques de bronchiolite distale. La bronchiolite était présente associée à la bronchectasie dans 85% de cas.

Il est maintenant clair que de nombreux patients atteints de mucoviscidose souffrent d'une bronchiolite étendue des voies aériennes distales, et qu'elle est probablement plus importante que la bronchectasie des voies respiratoires proximales ¹²⁹.

L'étendue de la perfusion en mosaïque peut varier, et une partie de celle-ci peut être réversible ¹⁴⁴.

II.3.3.2.3 TDM thoracique à respiration libre

La résolution temporelle du TDM continue de connaître des développements extraordinaires. Les derniers scanners à double source peuvent réaliser des acquisitions de TDM thoracique en respiration libre sans artefact respiratoire ¹⁴⁵. Le terme « double source » signifie qu'au lieu du traditionnel tube radiogène et du portique de détection, il y a deux tubes radiogènes et deux portiques de détection ¹⁴⁶. Il en résulte que l'acquisition des images prend moitié moins de temps. Cela est particulièrement avantageux pour les patients qui ont du mal à retenir leur souffle ou pour ceux qui souffrent d'une maladie plus grave, chez qui de longues périodes d'apnée sont nécessaires.

II.3.4 EFFETS SECONDAIRES

II.3.4.1 Dose efficace cumulative

L'utilisation de la TDM chez les patients atteints de mucoviscidose est de plus en plus importante, tandis que l'espérance de vie de ces patients continue d'augmenter grâce à une évolution des thérapeutiques. L'exposition aux rayonnements provenant de l'imagerie médicale est de plus en plus importante entraînant un risque majoré de mortalité radio-induite. Chez les patients atteints de mucoviscidose, le risque global de l'utilisation de routine de la TDM a été évalué comme léger avec un risque de cancer radio-induit faiblement majoré par une survie plus courte chez ces patients ¹⁴⁷. Il a été estimé un risque de mortalité à 0.2% pour la TDM thoracique pédiatrique tous les 2 ans en supposant une espérance de vie normale ^{148,149}.

Au cours des 15 dernières années, l'utilisation de la TDM a été multipliée par presque six pour les patients atteints de mucoviscidose ¹⁰¹. L'âge des patients au moment de la première TDM a également diminué, passant d'un âge moyen de 20 ans pour les personnes nées avant 1980 à une moyenne de 1,9 an pour ceux nés après 1997 ¹⁵⁰. Il a été mis en évidence une augmentation de la DEC (dose efficace cumulée) annuelle moyenne chez les patients atteints de mucoviscidose avec une représentation de 46.9% pour l'imagerie thoracique au cours des trente dernières années (0.39mSv/ an dans les années 1992 contre 1.67mSv dans les années 2009 dans l'étude de O'Connell et al.) ¹⁵¹. Donadieu et al ¹⁵⁰ avaient estimé une DEC moyenne de 19.5 mSv (intervalle de 2.24 mSv à 78.5 mSv) en France. A savoir que le Comité scientifique des Nations Unies (UNSCEAR) a jugé significative une dose de DEC supérieur à 100 mSv pour un risque de cancer radio-induit. L'étude de Oisin J. O'Connell et al ¹⁵¹ a démontré une réduction de la survie liée à la réalisation de scanners annuels entre l'âge de 2 ans et le décès, de 1 mois pour une survie médiane à 26 ans, et de 2 ans pour une survie médiane à 50 ans. La mortalité cumulative par cancer correspondante était d'environ 2% à 40 ans et 13% à 65 ans. La réalisation d'une TDM tous les 2 ans permettaient de réduire de moitié la mortalité par cancer comparée à la réalisation d'une TDM annuelle. Pearce MS et al ont estimé que dans les 10 ans qui ont suivi la première TDM chez des patients de moins de dix ans, il existait un excès de leucémie et un excès de tumeur cérébrale pour 10000 TDM cérébrales ¹⁵².

Mais l'hypothèse d'un avantage potentiel de survie à la détection précoce d'une détérioration respiratoire permettant l'instauration d'un traitement plus rapide l'emporterait sur les risques de rayonnements des TDM.

Et l'association entre l'exposition aux rayonnements liée à l'imagerie et le développement de la malignité n'est pas formellement prouvé. Les prévisions des effets d'une exposition médicale à des rayonnements ionisants à faible dose reposent en grande partie sur les données des survivants d'explosions de bombes atomiques ou d'accidents nucléaires. Pour estimer le risque, l'incidence du cancer est extrapolée à des doses supérieures à 100 mSv¹⁵³, en utilisant un modèle linéaire sans seuil. Cependant, ce modèle est remis en question car il entre en conflit avec la compréhension actuelle du mécanisme biologique des lésions radio-induites. L'UNSCEAR a signalé une incertitude concernant les effets sur la santé des rayonnements à faible dose. Sur la base des résultats de l'accident nucléaire de Fukushima 2012, des doses de 100 mSv par an ont été jugées comme n'ayant aucun effet aigu ou chronique observable sur les taux d'incidence du cancer ou la santé publique (<https://www.un.org/fr/>). Certains pensent que le risque de cancer radio-induit à des doses inférieures à 100 mSv est trop faible pour être distingué des autres facteurs de risque de développement du cancer^{154,155}.

L'estimation du risque radiologique est une question complexe. Le risque lié à l'utilisation systématique de la TDM en soins cliniques est faible mais non négligeable. Les professionnels de la santé sont confrontés au défi d'identifier des stratégies de réduction de dose de TDM qui établissent un équilibre acceptable entre la qualité d'image et l'acceptabilité diagnostique. Les stratégies d'optimisation de la dose doivent être continuellement développées et affinées chez tous les patients, mais particulièrement chez ceux atteints de maladies chroniques telles que la mucoviscidose, qui auront besoin d'une imagerie radiologique tout au long de leur vie.

De plus, la population pédiatrique est particulièrement concernée du fait d'une probabilité d'induction de cancer par rayonnement ionisant plus élevé étant plus sensible aux radiations que les adultes^{156,157}. Certaines études ont suggéré qu'il y ait une augmentation exponentielle du cancer induit par rayonnement avec la diminution de l'âge lors de l'exposition initiale, à savoir, un risque de mortalité par cancer estimé à 14% par Grey chez les patients exposés pour la première fois avant l'âge de 14 ans, contre 5% chez les personnes

exposées pour la première fois dans la cinquantaine ^{157,158}. Enfin, les patients atteints de mucoviscidose ont une prédilection pour certains cancers, notamment digestifs.

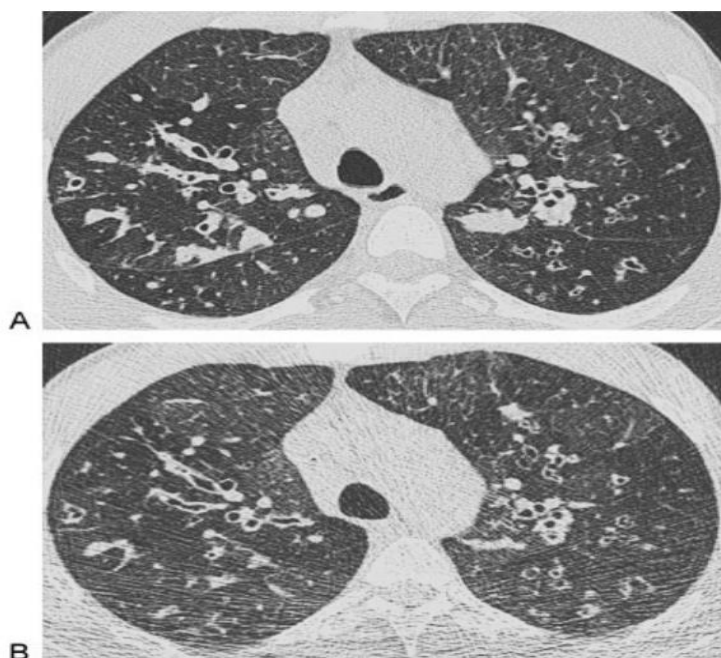
La dose de rayonnement doit toujours être aussi faible que raisonnablement possible (principe ALARA) et chaque TDM doit être justifié. Il est classiquement recommandé que la dose pour une TDM thoracique soit inférieure à 1 mSv ¹⁵⁹, d'autant plus, avec l'arrivée des nouvelles thérapies modulatrices de CFTR pouvant laisser espérer une augmentation de la survie dans les prochaines décennies chez les patients atteints de mucoviscidose.

II.3.4.2 Optimisation de la radiation et des paramètres de TDM

Pour apporter une solution à ce dilemme, les industriels et les cliniciens développent des stratégies pour réduire les doses efficaces chez les patients réalisant une TDM sans sacrifier les capacités de diagnostic. Le rapport signal sur bruit (et donc la qualité des images) est proportionnel à l'énergie du faisceau de rayons X ¹⁶⁰. Les deux principaux paramètres d'acquisition qui modifient l'énergie du faisceau de rayons X et donc la dose de rayonnement associée à la TDM, sont la tension (kVp = kilovoltages de crête) et le courant du tube (mA = milliampère). L'équilibre entre l'ajustement de ces paramètres et la qualité des images constitue le défi du radiologue au moment de l'acquisition. La plupart des centres en ce qui concerne la mucoviscidose ont opté pour un kVp réduit à 100, voire à 80 (protocole à basse ou ultra-basse dose) (**image 3**). Ce protocole à faible dose fonctionne bien dans la mucoviscidose car la plupart des patients ont un faible indice de masse corporelle et donc la qualité de l'image est peu affectée. Généralement, le courant du tube se situe pour la TDM thoracique entre 200 à 300 mA, mais peut être réduit selon certains auteurs entre 50 et 80 mA avec peu d'effet sur la qualité de l'image ^{105,144}. En tomographie assistée par ordinateur pédiatrique, la modulation automatique du courant du tube peut également permettre de réduire la dose de rayonnement en préservant la qualité d'image ^{161,162}.

Image 3 : Coupe axiale d'une TDM thoracique. (A) : Technique standard 120 kVp. (B) : 2 ans plus tard en ultra basse dose à 80 kVp chez le même patient.

Helana Ferris et al. Computed tomography dose optimisation in cystic fibrosis : A review

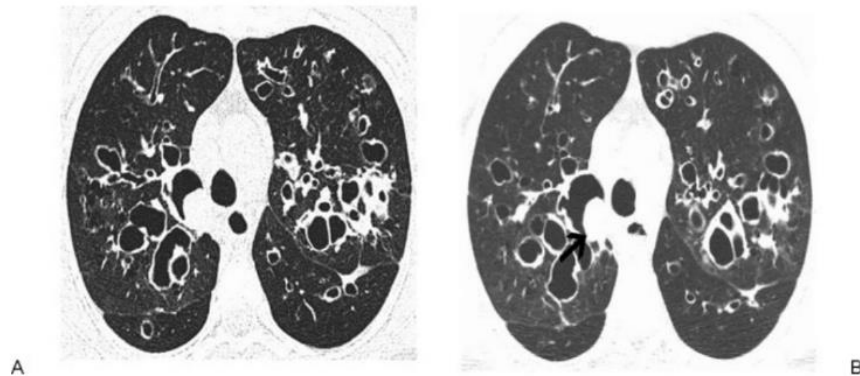


L'exposition aux rayonnements peut également être optimisée davantage en utilisant des reconstructions d'images (**image 4**). Les innovations les plus récentes ont concerné le post-traitement des données brutes, avec des logiciels qui interviennent donc dans un second temps, après l'acquisition scannographique. Ces reconstructions se nomment ASIR (Adaptive statistical iterative reconstruction) ou Deep Learning et se basent sur des algorithmes ou sur d'immenses réseaux de données pour atténuer le bruit au sein de l'image scannographique. Ces reconstructions autorisent donc des paramètres d'acquisition plus bas, générant des images brutes avec davantage de bruit, qui sera atténué secondairement. Il y a donc une amélioration du rapport signal sur bruit sans modification des paramètres d'acquisition ¹⁶³.

Ce qui permet de réduire la dose d'environ 25% pour la même qualité d'image ¹⁶⁴, ainsi que les artefacts. L'exposition aux rayonnements de la TDM va tendre vers un niveau proche de celui d'une radiographie thoracique ¹⁶⁵. L'utilisation de la TDM à basse dose avec IR est idéale pour l'imagerie des patients atteints de mucoviscidose et en particulier de la population pédiatrique de la mucoviscidose ¹⁵⁴.

Image 4 : (A) : Filtre par rétroprojection traditionnel, (B) : Reconstruction itérative.

Jonathan D. Dodd, *Imaging in Cystic Fibrosis and Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis*



Plus récemment, Singh et al ¹⁶⁶ ont montré que les images de TDM thoracique reconstruites en IR peuvent être obtenues à 40 mAs / 3,5 mGy tout en restant satisfaisantes sur le plan diagnostique. Une fois le diagnostic de mucoviscidose établi, certains experts suggèrent que la TDM à faible dose soit réalisée deux fois par an pour évaluer le parenchyme pulmonaire et les structures bronchoalvéolaires à la place de la radiographie thoracique ¹⁶⁷. En outre, des réductions substantielles de la dose de rayonnement peuvent être obtenues en utilisant uniquement la TDM de fin d'expiration dans la mucoviscidose, par opposition à la TDM combinée inspiration et expiration. Loeve et al ¹⁴² ont rapporté une réduction de 75% de la dose efficace lors de l'utilisation de TDM expiratoire à faible dose (0,4 mSv, 110 kV) seul tout en maintenant une corrélation inter-observateur élevée des scores CT CF ^{105,154,168}.

II.3.5 IRM THORACIQUE ET AVENIR

Bien que la TDM soit considérée comme la référence pour l'évaluation des bronchiectasies, l'IRM pulmonaire est de plus en plus utilisée pour le diagnostic de complication ou le suivi de la mucoviscidose ^{169,170}. Son avantage indéniable est son absence d'exposition aux radiations. L'IRM permet une évaluation structurelle et fonctionnelle. Les modifications des bronchiectasies, des épaissements de la paroi bronchique, des impactions mucoïdes et des infiltrats sont évaluées de manière sensible et avec une pertinence clinique comparable à la TDM ¹⁷¹. L'IRM injectée est même supérieure à la TDM pour l'évaluation des changements fonctionnels tels que la perfusion pulmonaire altérée ¹⁷². Dans la population

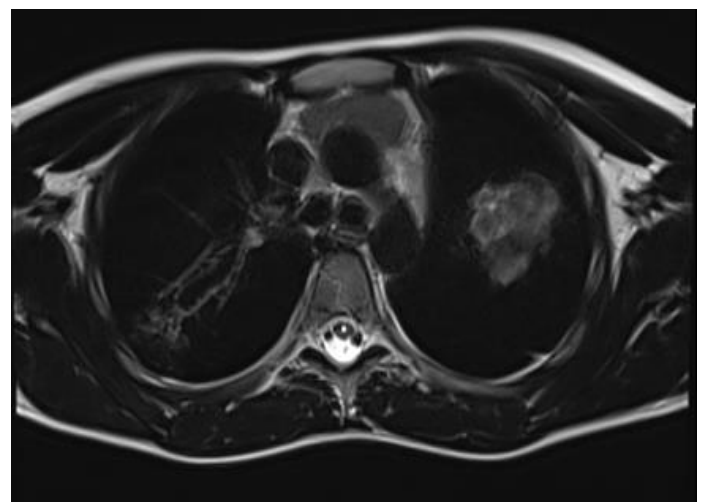
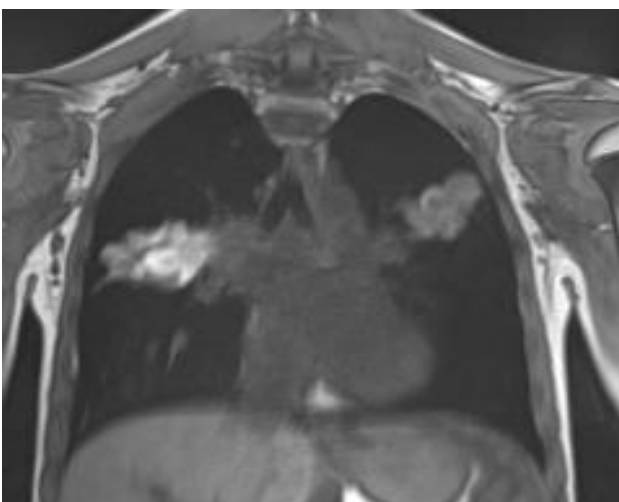
atteinte de mucoviscidose, l'étude de Wielpütz et al. a démontré que l'IRM était pertinente pour la détection de symptômes précoces chez les nourrissons ¹⁷³. Il a également été démontré une forte corrélation entre la TDM et l'IRM injecté thoracique chez des enfants atteints de mucoviscidose, ainsi qu'une bonne concordance inter-observateur pour les bronchectasies et les impactions mucoïdes ¹⁷⁴. L'IRM est également sensible aux effets des traitements, y compris les antibiotiques ¹⁷⁵. En outre, un système de notation morpho-fonctionnel reproductible pour l'IRM a été développé, permettant de surveiller la mucoviscidose ^{176(p3),177} bien que la perfusion ne soit pas prise en compte (**image 5**).

En revanche l'IRM est moins sensible pour l'évaluation des voies aériennes distales. Les inconvénients techniques consistent en la résolution spatiale (pixels d'environ 2 mm), le temps d'acquisition (15 à 30 minutes) et le coût.

Pour l'avenir, l'utilisation d'agents inhalés, tel que l'hélium hyperpolarisé ou le xénon, aide à fournir des informations fonctionnelles sur les échanges gazeux. De nouvelles méthodes sont en cours de développement, mais ne sont pas encore utilisées en routine ¹⁷⁸.

Tous ces résultats confirment le potentiel de l'IRM pour la surveillance non invasive de la mucoviscidose. Une validation et une normalisation supplémentaires paraissent encore nécessaires ^{101,105,109,114,154}.

Image 5 : IRM thoracique chez un enfant atteint de mucoviscidose, coupe coronal T1 (A) et coupe axial T2 (B) : Image lobaire supérieur droite d'impaction mucoïde en hypersignal T1 et hyposignal T2 évoquant une ABPA. Image lobaire supérieur gauche en iso-signal T1 et en hypersignal T2 évoquant une impaction mucoïde non fongique.



III ETUDE

III.1 METHODE

III.1.1 Contexte & objectif

Le lumacaftor-ivacaftor est une nouvelle thérapie protéinique entraînant un nouvel espoir dans le domaine de la mucoviscidose mais au vu de son coût non négligeable et de ses effets cliniques modestes actuellement démontrés, il semble important de poursuivre les investigations sur l'efficacité de ce traitement.

L'objectif était d'évaluer l'efficacité à court terme du lumacaftor-ivacaftor avec comme outil le scanner thoracique dans une population pédiatrique.

III.1.2 Population

Nous avons réalisé une étude rétrospective, descriptive, monocentrique réalisée au centre de ressources et de compétence pour la mucoviscidose mixte de Rouen. La cohorte comprenait 19 enfants. Les dossiers des patients atteints de mucoviscidose ont été analysés entre le 1^{er} juin 2016 et le 1^{er} décembre 2020. Les données clinico-biologiques concernant notre population ont été collectées à partir du dossier patient informatique (CDP2) et grâce aux dossiers patients version papier.

Les données radiologiques ont été analysées grâce au logiciel PACS.

Les critères d'inclusions sont :

- Être atteint de la mucoviscidose avec une mutation F508del homozygote.
- Un âge entre 12 et 18 ans à la mise en place du traitement par lumacaftor-ivacaftor.
- La réalisation d'un scanner thoracique avant et à un an de la mise en place du traitement.

Conformément aux recommandations de la Société française de mucoviscidose, tous les patients chez qui le lumacaftor-ivacaftor a été initié ont eu des visites systématiques (avec

évaluation clinique et fonctionnelle) au début du traitement puis à 1,3,6 et 12 mois après le début du traitement.

Les dossiers spécifiques standardisés des patients ont été analysés à l'instauration du traitement, ainsi que pendant l'année précédant et suivant la mise en route du traitement.

Les données collectées sont les suivants :

- Démographiques : âge, sexe

- Génétiques : Mutation CFTR

- Cliniques : Test de la sueur, insuffisance pancréatique exocrine, exacerbation respiratoire, comorbidités (reflux gastro-œsophagien, asthme, aspergillose broncho-pulmonaire allergique), poids et IMC. Le test de la sueur était réalisé à l'initiation du traitement et à 3 mois. Il devait être réalisé en chlore mais en lien avec à un problème mécanique, il a dû être recueilli parfois en chlore parfois en chlorure de sodium. Ceci a entraîné l'exclusion de 7 patients pour la comparaison des données.

- Fonctionnelles respiratoires : Spirométrie (VEMS, CVF, DEM 25, DEM 50, DEM 75, DEM 25-75). Si une spirométrie était jugée de mauvaise qualité et donc ininterprétable, cela entraînait l'exclusion de ses valeurs. La spirométrie a été recueillie à l'instauration puis à 1,3,6 et 12 mois de l'initiation du lumacaftor-ivacaftor.

- Microbiologiques : Bactériologies et mycologiques grâce aux ECBC, les IgE spécifique *A. fumigatus* et la sérologie aspergillose. La sérologie et les IgE spécifiques *A. fumigatus* ont été recueillis le jour de l'initiation du lumacaftor-ivacaftor ou si le prélèvement n'avait pu être réalisé, ils ont été recueillis dans les mois précédant l'instauration du traitement.

Leur statut microbiologique a été défini selon les recommandations du PNDP (chronique si le patient présentait 3 ECBC positifs avec un intervalle de 1 mois minimum sur 6 mois, colonisation intermittente si 2 ECBC étaient positifs sur 6 mois, colonisation transitoire si un ECBC était positif sur 6 mois). Leur statut microbiologique a été recueilli sur l'année précédant l'initiation du traitement. Les ECBC le jour de la mise sous ivacaftor-lumacaftor et à 1 an du traitement ont été recueillis. La sérologie aspergillose était considérée négative si index

inférieur à 5, limite si index entre 5 à 10 et positif si index > 10. Si la sérologie était limite ou positive, il était réalisé un western blot qui était considéré comme positif si présence d'au moins 2 des 4 bandes spécifiques 16,18-20,22 et 30 kDa. Pour les valeurs quantitatives de la sérologie aspergillose, 6 patients ont dû être exclus devant des données plus anciennes que ne quantifiait pas en dessous de 5 index.

- Traitement anti-infectieux: Antibiothérapie intra-veineux, antibiothérapie per os, antifongique intra-veineux et antifongiques per os. Le nombre de cures d'antibiothérapie ou d'antifongique intra veineux et per os ont été recueilli sur l'année précédant l'initiation du traitement puis pendant la première année de traitement.

- Scanners thoraciques

III.1.3 Lumacaftor-ivacaftor

La posologie du lumacaftor-ivacaftor était de deux comprimés de lumacaftor 200mg-ivacaftor 125 mg matin et soir. Les conditions de prise du médicament étaient avec un régime alimentaire riche en graisse (>20 grammes de graisse et des enzymes pancréatiques avec collation ou repas). Aucune autre modification thérapeutique n'a été apportée hormis le traitement éventuel des exacerbations infectieuses respiratoires ou des ajustements de leur traitement habituels.

III.1.4 Investigation spécifique : Scanner thoracique

Tous les patients inclus disposaient d'un scanner thoracique récent (moins d'un an avant la mise sous traitement) et d'un scanner à 1 an après l'instauration du traitement par lumacaftor-ivacaftor.

Le score de Bhalla modifié ¹⁷⁹ (**annexe 1**) a été utilisé pour comparer la sévérité de l'atteinte pulmonaire avant et après traitement. L'interprétation de l'aspect de perfusion en mosaïque a été aidé grâce à la technique de MinIP. L'item du trappage n'a pas pu être réalisé devant l'absence de scanner en expiration. Les scores de Bhalla modifiés ont été calculés par un senior radio-pédiatre et un interne de radiologie séparément. Lorsqu'il existait une

différence de plus de 2 points entre les deux lecteurs, l'examen était relu collégalement pour aboutir à un consensus sur le score de Bhalla modifié. Cette relecture collégiale était réalisée par le sénior radio-pédiatre, l'interne de radiologie, ainsi que le sénior de pneumologie pédiatrique et l'interne de pneumo-pédiatrie. Cette relecture a concerné 3 patients. Pour les examens dont la différence de score de Bhalla modifié était égale ou inférieure à 2, le score calculé par le sénior radio-pédiatre était pris en compte. Les examens ont été réalisés au CHU de Rouen sur un scanner haute performance :

- Révolution CT (GE Healthcare), 256 barrettes, à partir de novembre 2016.

- Discovery CT750HD (GE Healthcare), 64 barrettes, pour les scanners antérieurs.

Tous les examens ont été réalisés avec des protocoles optimisés pour réduire l'irradiation au maximum (DLP comprises entre 50 et 110 mGy.cm, tension du tube entre 80 et 100 kVp et modulation automatique du courant du tube). Une sédation de l'enfant par Hydroxyzine (ATARAX) avec une dose adaptée au poids a été parfois nécessaire pour optimiser l'examen.

III.1.5 Statistiques

Tous les résultats ont été exprimés en médiane et extrêmes étant donné notre faible effectif excepté le score de Bhalla modifié et les cures antibiotiques/antifongiques qui ont été calculées en moyenne.

Le test de Wilcoxon a été utilisé pour la comparaison des données avant et après la thérapeutique par lumcaftor-ivacaftor et le test de Spearman a été utilisé pour la corrélation entre les différentes données avec un seuil significatif à $p < 0.05$ (Statistica 2019).

Les déviations standards ont été calculées grâce à l'aide du logiciel « Growth CP (PC PAL)».

III.2 RESULTATS

III.2.1 Population

Entre juin 2016 et octobre 2018, 20 patients âgés de 12 à 18 ans ont débuté un traitement par lumacaftor-ivacaftor. Une patiente a été exclue car elle ne disposait pas d'un scanner avant l'introduction du traitement. L'âge médian était de 15 [12-18] ans. Leurs caractéristiques cliniques, fonctionnelles et microbiologiques sont rapportées dans le **tableau 1**. Tous les patients sont F508del homozygotes.

A noté qu'un patient a arrêté le traitement par lumacaftor-ivacaftor à 8 mois de l'introduction devant une mauvaise tolérance respiratoire (dyspnée, bronchospasme).

Tableau 1. Caractéristiques des patients. n=19

Age (ans)	15 [12;18]
Sexe (n) :	
- Femmes	9 (47%)
Test de la sueur NaCl (meq/l)	105 [83;141]
Insuffisance pancréatique (n)	19 (100%)
Comorbidités (n) :	
- Reflux gastro-œsophagien	9 (47%)
- Asthme	12 (63%)
- ABPA	2 (11%)
EFR (%) *	
- VEMS	100,5 [63;136]
- CVF	95 [68;122]
- VEMS/CVF	98,5 [80;113]
- DEM 75	113,5 [47;177]
- DEM 50	96 [32;159]
- DEM 25	64,5 [22;152]
- DEM 25-75	91 [42;150]
Poids (DS)	-0,64 [-2,48;1,78]
IMC (DS)	-0,4 [-2,49;1,51]
Antibiothérapie*² (n)	
- Per os	2,05 [0;4]
- Intra veineux	0,5 [0;2]
Antifongique per os *² (n)	0,75 [0;2]
Colonisation chronique (n) :	
- SASM	13 (68,4%)
- <i>P. aeruginosa</i>	5 (26,3%)
- <i>A. fumigatus</i>	8 (42,1%)
- <i>S. maltophilia</i>	3 (15,8%)
- <i>H. influenzae</i>	2 (10,5%)
- <i>A. xylooxidans</i>	2 (10,5%)
- <i>S. pneumoniae</i>	1 (5,3%)
IgE aspergillose (kUI)	0,71 [0;16,5]
Sérologie aspergillose positive (n)	7 (36,8%)

ABPA : Aspergillose broncho-pulmonaire allergique ; EFR : exploration fonctionnelle respiratoire ; VEMS : Volume expiratoire maximal seconde ; CVF ; Capacité vitale forcée ; DEM : Débit expiratoire maximal ; IMC : Indice masse corporel ; SASM : *S. aureus méticilline sensible*

* n=18, un patient a été exclus car l'EFR était ininterprétable.

*² l'année précédant l'introduction lumacaftor-ivacaftor

III.2.2 Evaluation lumacaftor-ivacaftor

III.2.2.1 Test de la sueur

A 3 mois de traitement, pour les 12 patients où il était possible d'effectuer la comparaison, la variation médiane du test de la sueur était de -21 [-77;13] Meq/l (NaCl) ($p=0.0097$).

III.2.2.2 Nutritionnelle

A un an de traitement, la variation médiane du poids était de +0.24 [-0.55;1,2] DS ($p=0.058$) avec un poids médian à -0.42 [-2.07;1.63]. La variation médiane de l'IMC était de +0.45 [-0.8;1.1] DS ($p=0.002$) avec un IMC médian à 0 [-1.77;1.16] DS.

III.2.2.3 Microbiologie, antibiothérapie et antifongique

Au sujet de l'*A. fumigatus*, avant l'introduction du lumacaftor-ivacaftor, 11 patients (58%) présentaient des IgE spécifiques supérieurs à 0.3 kUI/l.

A 1 an de traitement, la variation médiane d'IgE spécifiques *A. fumigatus* était de -0.22 [-10,66 ;0,26] kUI/l ($p=0.005$) avec des IgE spécifiques *A. fumigatus* médian à 0.49 kUI/l.

Il n'existait pas de différence significative pour la sérologie aspergillose. Avant l'introduction du lumacaftor-ivacaftor, 7 patients (37%) présentaient une sérologie aspergillose positive. La sérologie est devenue négative chez 2 patients (11%), positive chez 2 patients (11%) et stable chez 15 patients (78%).

On observe une diminution de l'*A. fumigatus* dans les ECBC, sur 8 patients colonisés chroniques, seulement 1 patient présentait encore une ECBC positif à un an du lumacaftor-ivacaftor. Un patient colonisé ponctuel présentait un ECBC positif à un an du lumacaftor-ivacaftor.

Au sujet du *P. aeruginosa*, aucune modification significative n'a été constatée, sur les 5 patients colonisés chroniques, 4 présentaient toujours un *P. aeruginosa* dans les ECBC post lumacaftor-ivacaftor et un patient colonisé intermittent présentait un *P. aeruginosa* dans l'ECBC post lumacaftor-ivacaftor.

Au sujet du *SAMS*, aucune modification significative n'a été constatée, sur les 13 patients colonisés chroniques, 10 patients présentaient toujours un *SAMS* dans les ECBC post lumacaftor-ivacaftor.

L'analyse des ECBC le jour de l'initiation du lumacaftor-ivacaftor et à un an du traitement ne montrait pas d'évolution significative dans la population étudiée (**tableau 2**).

Tableau 2. Examen cyto bactériologique des crachats. n=19

	Pré (n)	Post (n)
<i>A. fumigatus</i>	4 (21,1%)	2 (10,5%)
<i>P. aeruginosa</i>	3 (15,8%)	5 (26,3%)
<i>SASM</i>	11 (57,9%)	11 (57,9%)
<i>SARM</i>	1 (5,3%)	1 (5,3%)
<i>S. maltophilia</i>	3 (15,8%)	2 (10,5%)
<i>A. xyloxydans</i>	2 (10,5%)	2 (10,5%)
<i>S. pneumoniae</i>	1 (5,3%)	1 (5,3%)
<i>S. Protificans</i>	0	1 (5,3%)
<i>R. argilacæ</i>	0	1 (5,3%)
<i>A. kalrae</i>	0	1 (5,3%)
<i>H. influenzae</i>	0	0
<i>M. catarrhalis</i>	0	0

Post = A un an de l'initiation de lumacaftor-ivacaftor.

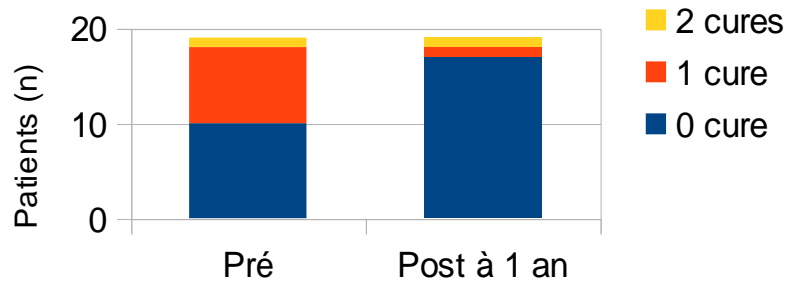
Au sujet des anti-infectieux, à un an du traitement, la variation moyenne du nombre de cures d'antibiothérapies/antifongiques intra veineux avait diminué de $-0.35/\text{an}$ [$\pm 0,81$] ($p=0.09$), de $-0.85/\text{an}$ [$\pm 1,31$] ($p=0.02$) pour le nombre de cures d'antibiothérapies per os et de $-0.40/\text{an}$ [$\pm 0,60$] ($p=0.02$) pour le nombre de cures antifongiques per os (**figure 13**).

Au regard de la figure 12, le nombre de cures d'antibiothérapies/antifongiques intra veineux diminuait chez 8 patients (42%), augmentait chez 1 patient (5%) et restait stable chez 10 patients (53%). Le nombre de cures d'antibiothérapies per os diminuait chez 12 patients (63%), augmentait chez 3 patients (16%) et restait stable chez 4 patients (21%). Le nombre de cures antifongiques per os diminuait chez 6 patients (31%), restait stable chez 13 patients (68%) et n'augmentait chez aucun patient.

Figure 13 : Evolution des antibiotiques/antifongiques à 1 an du traitement par lumacaftor-ivacaftor.

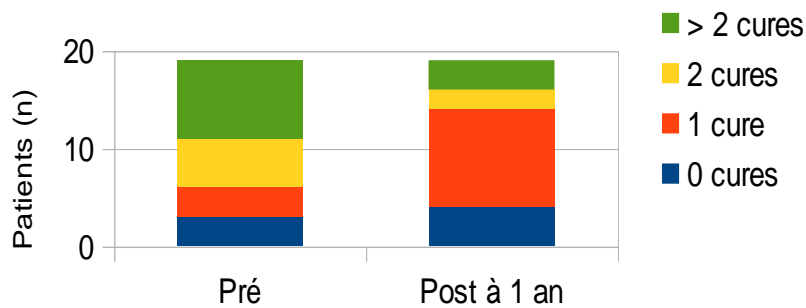
Antibiotiques/Antifongiques intra veineux

p=0,09



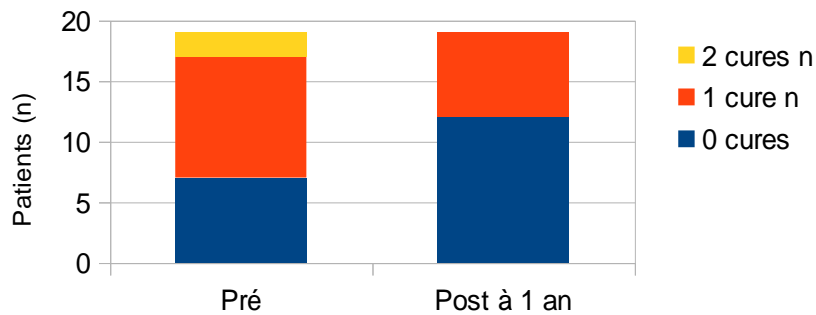
Antibiotiques per os

p=0,02



Antifongique per os

p=0,02



III.2.2.4 Exploration fonctionnelle respiratoire

Une patiente a été exclue totalement à cause de la réalisation d'EFR non exploitables. Un 2^{ème} patient a été exclu pour l'EFR à 3 mois, ininterprétable, et un autre patient pour l'EFR de 6 mois, ininterprétables.

Il existait à un an de traitement, une amélioration significative du VEMS, avec un gain médian de 8,5% [-30 ;31] (p=0,0002) (**figure 14,18**), de la CVF à 6 mois de traitement, avec un gain médian de 7% [-29 ;25] (p=0,0003) (**figure 16,18**), du DEM 25 et 50 à 3 mois de traitement, avec un gain médian de 23,5% [-18 ;59] (p=0,01) (**figure 17**) et de 5% [-18 ;38] (p=0,04) respectivement.

En analysant par sous-groupe, le VEMS à un an de l'initiation du traitement par lumacaftor-ivacaftor, 8 patients (44,4%) avaient un gain supérieur à 9%, 2 patients (11,1%) avaient un gain entre 5 à 9%, 1 patient (5,6%) avait un gain entre 0 et 4% et 7 patients (38,9%) patients ont eu une perte de VEMS (**figure 15**).

En analysant par sous-groupe, la CVF à 6 mois de l'initiation du traitement par lumacaftor-ivacaftor, 7 patients (41,2%) avaient un gain supérieur à 9%, 4 patients (23,5%) avaient un gain entre 5 à 9%, 3 patients (17,6%) avaient un gain entre 0 et 4 % et 3 (17,6%) patients ont eu une perte de CVF.

Figure 14 : Différentiel médian de VEMS après l'instauration du lumacaftor-ivacaftor.
m : médiane

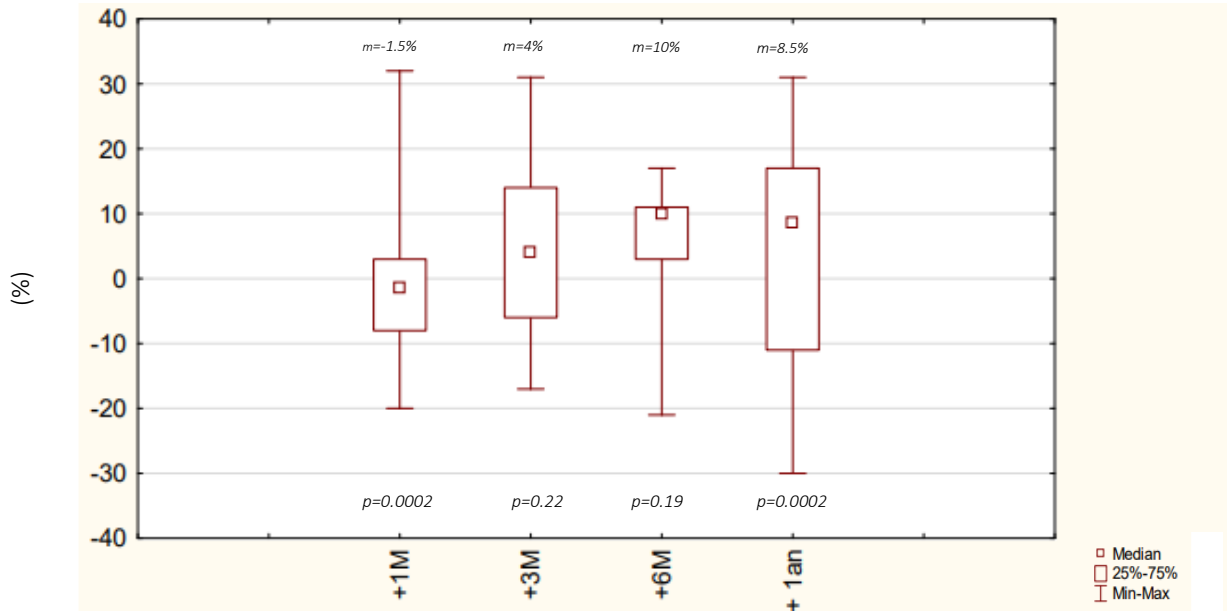


Figure 15 : Histogramme de la différence de VEMS pour chaque patient à un an de l'instauration du lumacaftor-ivacaftor par classe de gain de 5%.

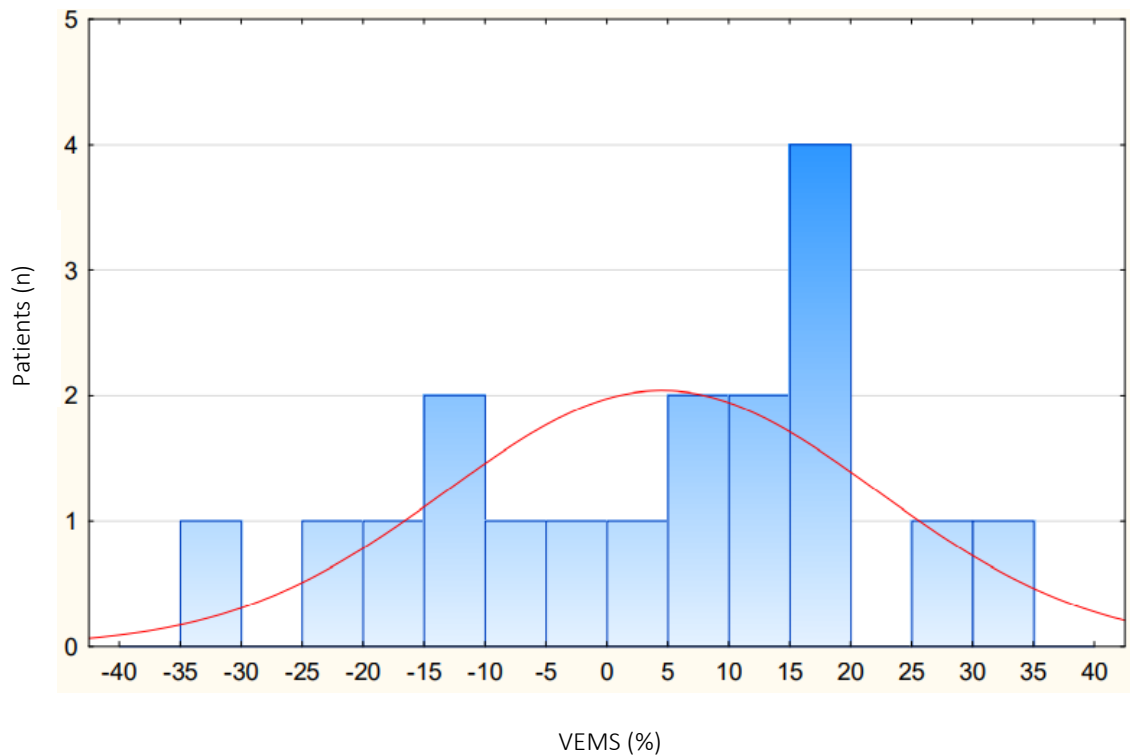


Figure 16 : Evolution de la CVF médiane au cours du traitement par lumacaftor-ivacaftor.

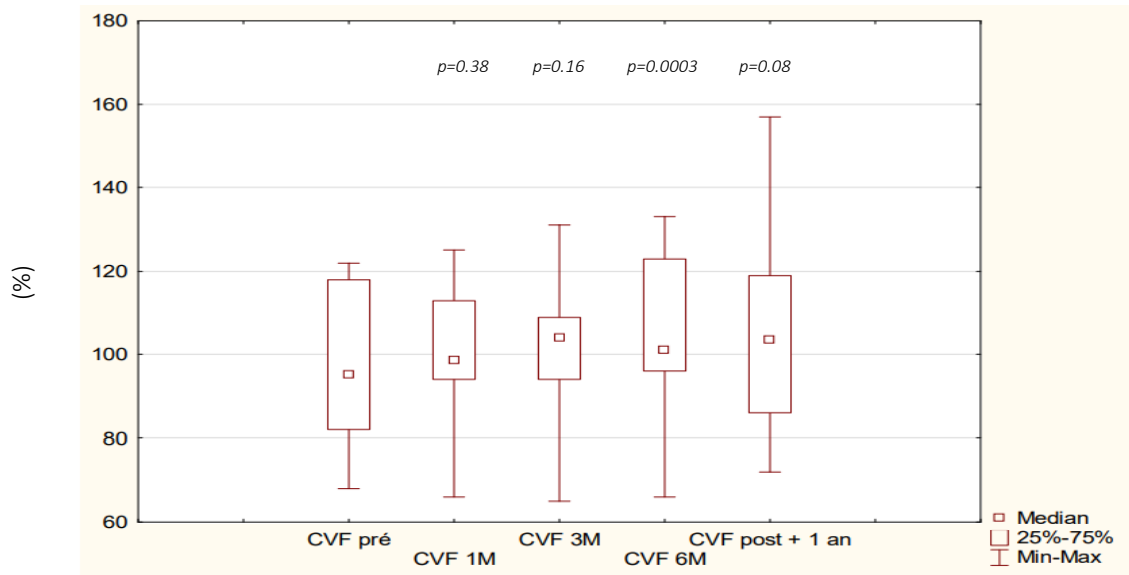


Figure 17 : Evolution du DEM 25 médian au cours du traitement par lumacaftor-ivacaftor.

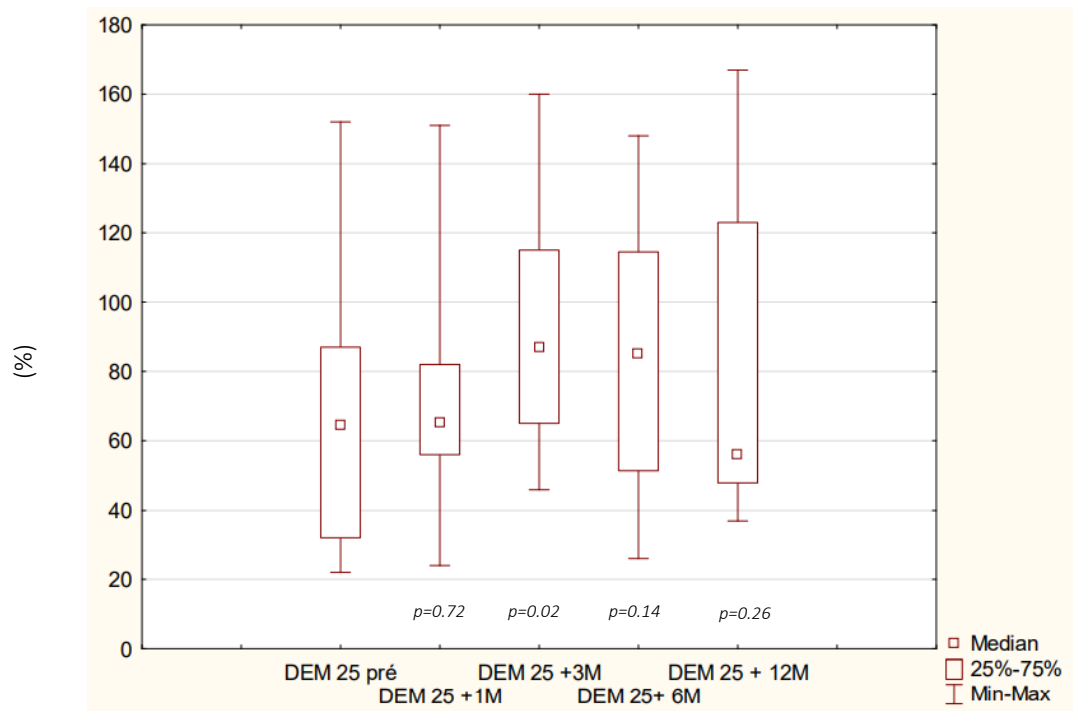
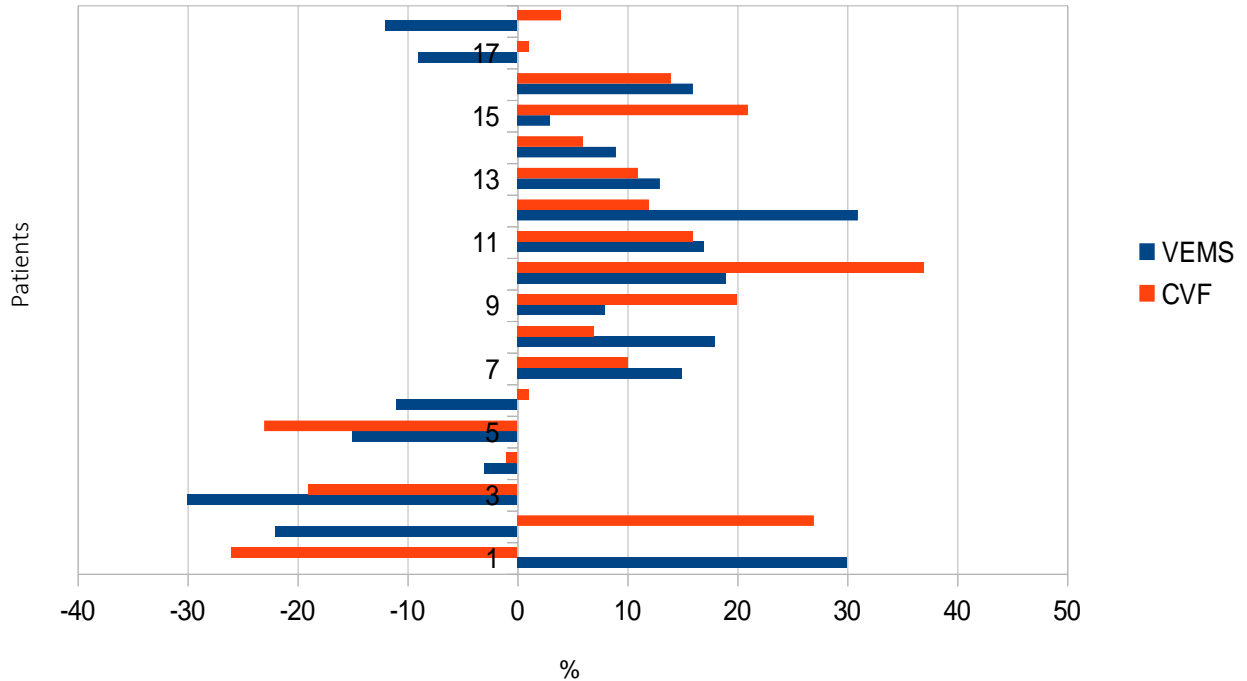


Figure 18 : Différentiel de VEMS et CVF par patient après un an de l'instauration du lumacaftor-ivacaftor



III.2.2.5 Scanner thoracique

Sur l'analyse des TDM thoraciques, 18 patients (95%) présentaient des dilatations des bronches, 17 patients (89%) un épaissement péri bronchique, 17 patients (89%) des impactions mucoïdes, 14 patients (74%) avaient une atteinte distale importante, 11 patients un aspect de perfusion en mosaïque (58%), 8 patients (42%) des lésions de consolidations/atélectasies et aucun patient ne présentait d'emphysème ou d'abcès (expliqué par leur jeune âge).

A 1 an du traitement, la variation moyenne du score de Bhalla modifié était de $-1,05 \pm 1,39$ ($p=0.01$) (aggravation maximale de 2 points et amélioration maximale de 3 points) avec un score moyen pré traitement à $10,79 \pm 4,50$ [min : 0 ; max : 17] et un score post traitement à $9,74 \pm 4,53$ [min : 0 ; max : 15]. Un seul scanner s'est aggravé (5,3%), 7 sont restés stables (36,8%) et 11 se sont améliorés (57,9%) avec une différence de 1 à 3 points.

En analysant par item, il existe une tendance à la diminution des impactions mucoïdes avec une variation moyenne de $-0,32 [\pm 0,58]$ ($p=0.058$). On ne retrouve pas de différence significative pour les autres items (**tableau 3**). Il a été observé une amélioration de la sévérité des bronchectasies chez un patient, une diminution de l'étendue des bronchectasies chez 2 patients, une diminution de l'épaississement péri bronchique chez 3 patients, une diminution des impactions mucoïdes chez 7 patients, une régression de l'atteinte distale chez 2 patients, une régression de l'aspect de perfusion en mosaïque chez 3 patients et une diminution des lésions de consolidation/collapsus chez 3 patients. Un seul patient a présenté une aggravation de l'épaississement péri bronchique et des impactions mucoïdes. Les lésions chez les autres patients sont restées stables.

Tableau 3. Score de Bhalla modifié à 1 an de lumacaftor-ivacaftor. n=19

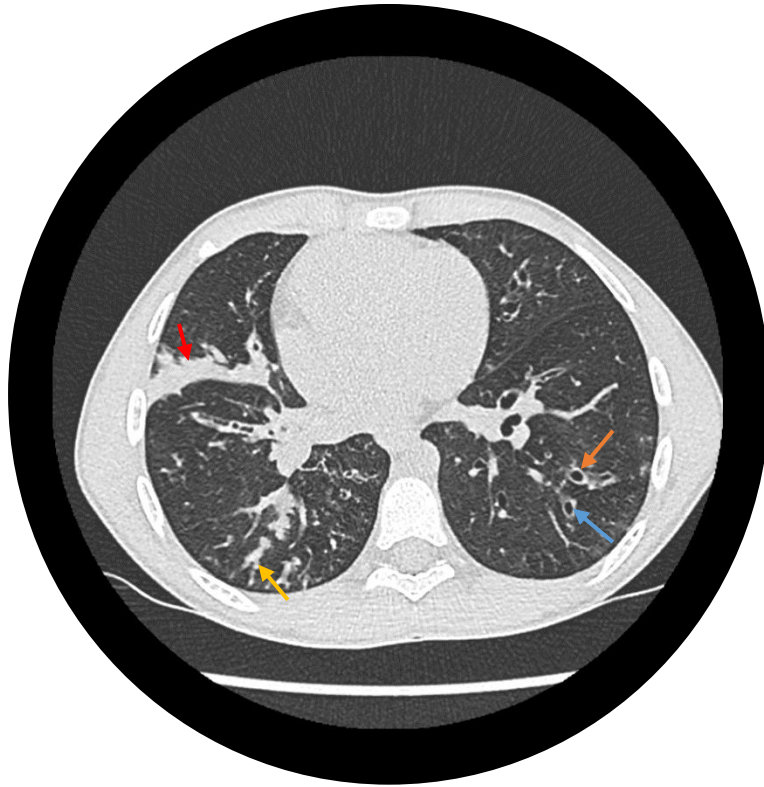
	Pré	Post	Différence	p
Score total	10,79 ± 4,50	9,74 ± 4,53	-1,05 ± 1,39	0,01
Sévérité des bronchiectasies	2,05 ± 1,0	2 ± 1,1	-0,05 ± 0,22	NS
Épaississement péri-bronchiques	1,05 ± 0,62	0,95 ± 0,52	-0,11 ± 0,46	NS
Étendue des bronchiectasies	2,15 ± 1,01	2,05 ± 1,08	-0,11 ± 0,32	NS
Étendue des impactions mucoïdes/ Bronchocèles	1,58 ± 0,96	1,26 ± 0,65	-0,32 ± 0,58	0,059
Sacculation/abcès	0	0	0	NS
Génération atteinte	2,58 ± 0,90	2,47 ± 1,02	-0,11 ± 0,31	NS
Bulle	0	0	0	NS
Emphysème	0	0	0	NS
Collapsus/consolidation	0,47 ± 0,61	0,32 ± 0,58	-0,16 ± 0,37	NS
Perfusion mosaïque	0,89 ± 0,88	0,68 ± 0,75	-0,21 ± 0,53	NS
Piégeage	NF	NF	NF	NF

NS : Non significatif ; NF : Non fait.

Nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre l'âge d'introduction du lumacaftor-ivacaftor et le score de Bhalla modifié, ainsi qu'entre les paramètres fonctionnels (VEMS, CVF, VEMS/CVF, DEM 25, DEM 50, DEM 75 et DEM 25-75 à l'initiation et à un an du traitement) et le score de Bhalla modifié.

Image 6 : TDM thoracique, coupe axiale. (A) : Pré lumacaftor-ivacaftor, présence de bronchectasies (flèche bleue), d'épaississement péri-bronchique (flèche orange), d'impaction mucoïde (flèche jaune) et de consolidation (flèche rouge). (B) : Un an du lumacaftor-ivacaftor, régression partielle des impactions mucoïdes et régression complète des consolidations du patient 7.

A



B

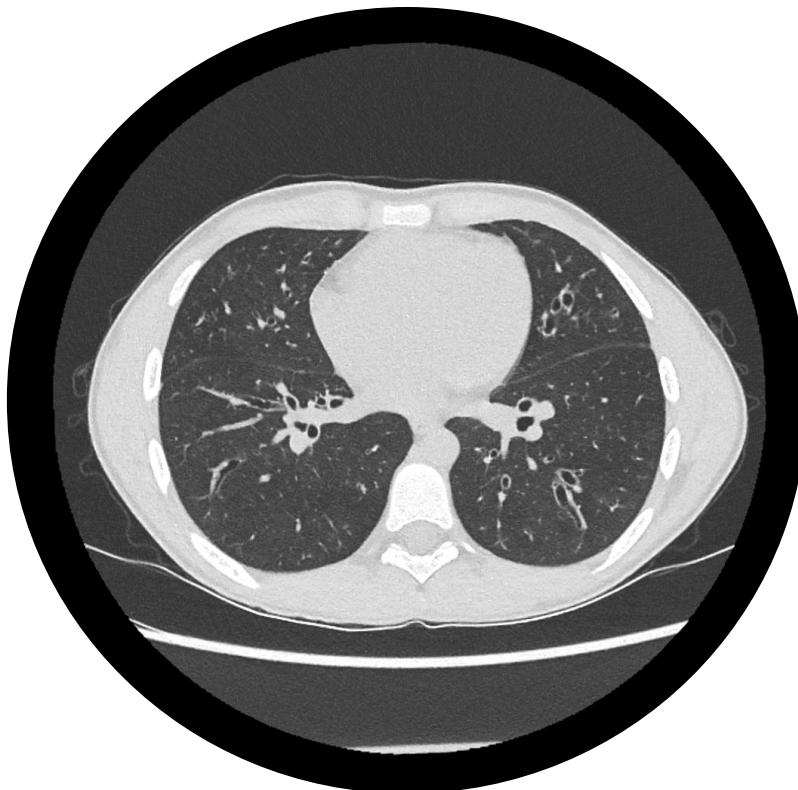
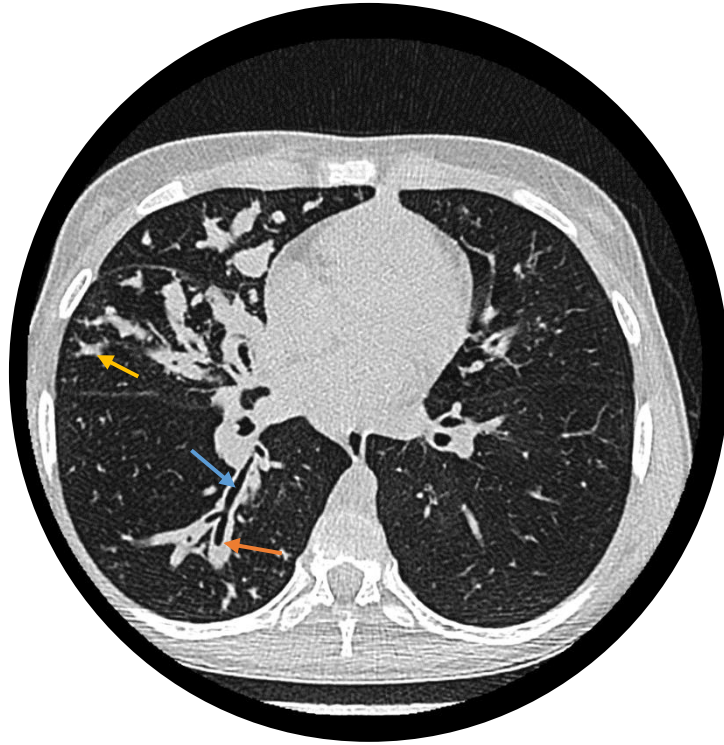


Image 7 : TDM thoracique, coupe axiale. (A) : Pré lumacaftor-ivacaftor, présence de bronchectasies (flèche bleue), d'épaississement péri bronchique (flèche orange) et d'impaction mucoïde (flèche jaune). (B) : Un an de lumacaftor-ivacaftor, régression partielle des impactions mucoïdes du patient 9.

A



B

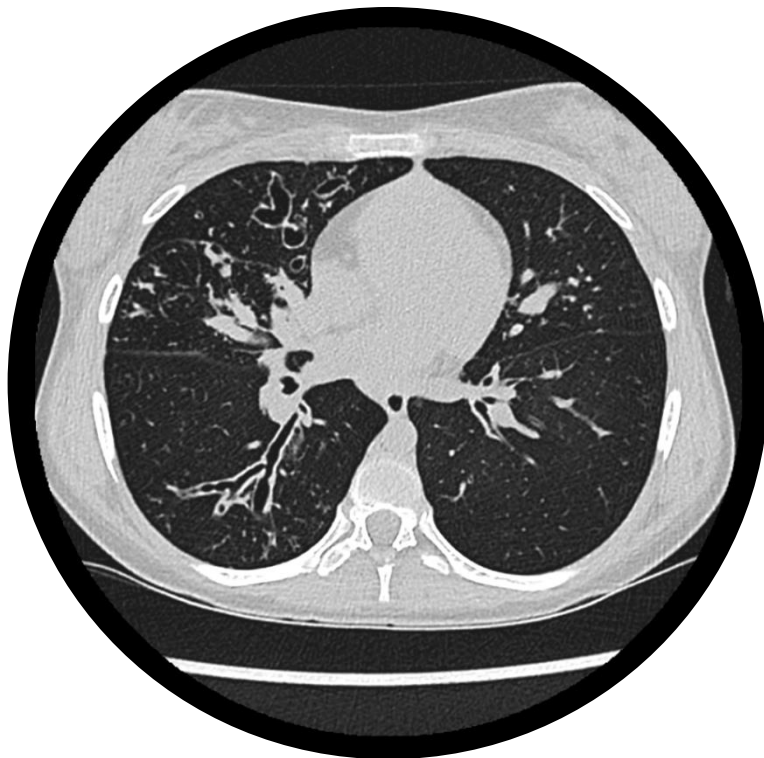
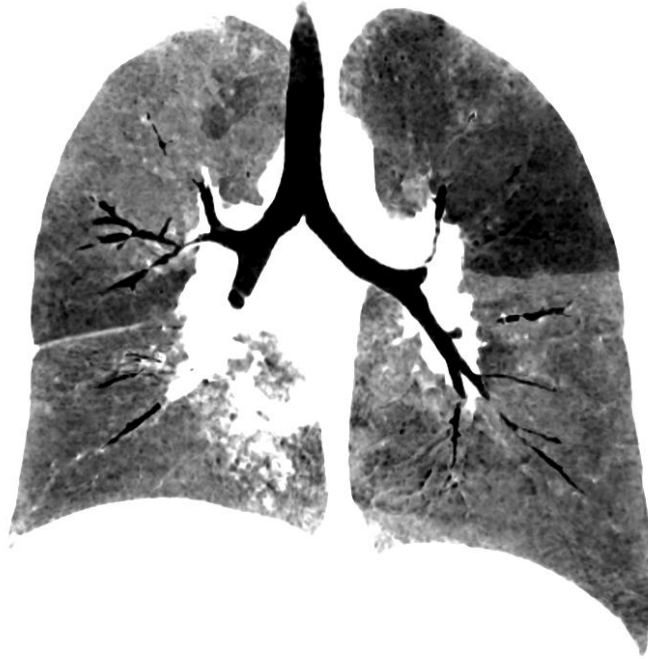


Image 8 : TDM thoracique, coupe coronale en MinIP. (A) : Pré lumacaftor-ivacaftor aspect de perfusion en mosaïque. (B) : Un an de lumacaftor-ivacaftor, régression partielle de l'aspect de perfusion en mosaïque du patient 7.

A



B



III.3 DISCUSSION

III.3.1 TDM thoracique

Notre étude a évalué les TDM thoraciques à un an de l'initiation d'un traitement par lumacaftor-ivacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose homozygote F508del. Il a été constaté une amélioration significative du score total de Bhalla modifié chez près de la moitié des patients avec une tendance à la diminution des impactions mucoïdes et seulement un enfant s'est aggravé. En parallèle, nous rapportons une amélioration du VEMS chez 55% des patients, sans corrélation à la TDM thoracique.

Le lumacaftor-ivacaftor est une thérapie modulatrice récente, permettant de corriger partiellement les défauts au niveau de la protéine CFTR comme en témoignent la quasi-normalisation du test de la sueur et l'amélioration des résultats cliniques et fonctionnels. Bien que cela marque un progrès important dans le domaine de la mucoviscidose, ce nouveau traitement n'empêche pas un déclin progressif de l'atteinte pulmonaire chez les patients avec une maladie établie ¹⁸⁰. Ce médicament a déjà été évalué par de nombreuses études, notamment du fait de son rapport coût/efficacité.

Mais, à notre connaissance, il n'existe pas d'étude évaluant la TDM thoracique comme critère d'évaluation du lumacaftor-ivacaftor.

Il existe quelques études ayant évalué l'ivacaftor d'un point de vue de l'imagerie avec la TDM thoracique.

Sheikh SI. et al ¹² ont comparé les scanners de 10 patients atteints de mucoviscidose chez des enfants et des adultes (âge moyen 21 ans), avant et à un an d'un traitement par ivacaftor. Une amélioration significative du score total de Brody a été trouvée, ainsi qu'une amélioration des impactions mucoïdes, des broncheectasies et de l'épaississement péri bronchique. Par ailleurs, aucun patient n'a connu d'aggravation pulmonaire. Une corrélation a été mise en évidence entre un score élevé d'épaississement péri bronchique, un score élevé de broncheectasie et un VEMS plus faible. Le score élevé d'épaississement péri bronchique était également corrélé à l'augmentation des exacerbations nécessitant une antibiothérapie intra veineux. Chez les patients avec un score élevé d'impaction mucoïde, il a été observé une majoration des exacerbations nécessitant une antibiothérapie orale. Enfin, Il existait une corrélation entre les

changements du score total de Brody et les changements de la CVF, du VEMS et des antibiothérapies intra veineux.

Dans l'étude française de Chassagnon G. et al¹³, 22 adultes atteints de mucoviscidose traités par ivacaftor ont eu un scanner thoracique avant le traitement, à court terme (3 à 18 mois après) et à long terme (plus de 18 mois après). A court terme, il existait une amélioration des TDM thoraciques pour le score CF-CT total, ainsi que pour les items épaissement péri bronchique et impaction mucoïde. A long terme, les 3 items précédemment cités présentaient toujours une amélioration significative aussi bien à court et long terme sans différence significative entre les deux temps. En revanche, il existait une dégradation des bronchectasies à l'inverse de l'étude de Sheikh SI et al. L'hypothèse de la dégradation des bronchectasies à un an du lumacaftor-ivacaftor a été expliquée par ces auteurs par une éventuelle meilleure visualisation des bronchectasies après diminution de l'épaissement péri bronchique et des impactions mucoïdes. Mais la définition classique de la bronchectasie est une modification irréversible avec une destruction des tissus élastiques¹⁸¹. Les résultats de Sheikh et al peuvent aussi être expliqués par un sous-échantillonnage, puisque la notation était basée sur seulement quelques images axiales de la TDM thoracique et non sur l'acquisition complète.

L'étude de Hisert KB. Et al¹⁸², comprenait 12 adultes atteints de mucoviscidose et évaluait la TDM thoracique grâce au score de Brody avant traitement par ivacaftor et à un an. Une amélioration significative des impactions mucoïdes et une tendance à la diminution de l'épaissement péri bronchique ont été observées dans cette étude.

Dans l'étude de Ronan NJ. Et al¹⁸³, 18 patients adultes atteints de mucoviscidose traités par ivacaftor ont eu une TDM thoracique ultra basse dose (0.08 mSv) à 3, 6 et 12 mois de l'initiation du traitement. Il a été constaté une amélioration significative du score total de Bhalla, ainsi que les items épaissement péri bronchique et impaction mucoïde. Dans cette étude, il a été constaté une diminution des marqueurs pro inflammatoires circulants (IL-1 β , IL-6 et IL-8), ainsi qu'une diminution du *P. aeruginosa*.

Concernant notre étude, il s'agissait d'une population exclusivement pédiatrique. Nous avons retrouvé une amélioration significative du score total du Bhalla modifié de 1.05/an et une tendance à la diminution des impactions mucoïdes à un an de l'initiation du traitement par lumacaftor-ivacaftor. Ceci est corrélé avec les études précédemment citées. Toutefois, nous ne retrouvons pas de diminution significative de l'épaississement péri bronchique, ce qui peut être expliqué par la différence de population et de thérapeutique.

Dans toutes les études précédemment citées, la population était quasiment exclusivement adulte, ils avaient donc une fonction respiratoire plus détériorée que dans notre population pédiatrique et une maladie pulmonaire plus avancée sur les TDM thoraciques. De plus, il s'agissait de l'ivacaftor qui était évalué et non du lumacaftor-ivacaftor, donc, des patients avec des mutations différentes entraînant par conséquent un phénotype différent. Enfin, l'ivacaftor, est reconnu pour avoir une action plus efficace que le lumacaftor-ivacaftor dans son indication. Il faut également souligner que dans les études ultérieures, l'aspect de mosaïque en perfusion ainsi que le trappage n'ont pas été évalués.

Il nous semble donc intéressant d'évaluer ces deux critères, étant un témoin indirect des lésions des voies aériennes distales et donc de lésions précoces ⁸⁵.

En effet, dans la mucoviscidose, une atteinte des voies aériennes distales est maintenant reconnue. Cela est évalué, d'un point de vue fonctionnel grâce au DEM 25-75, ou par imagerie grâce au trappage, dès le plus jeune âge. Bien que la TDM thoracique ne puisse visualiser directement les voies aériennes inférieures à 1mm de diamètre, un diagnostic indirect peut être réalisé par visualisation du trappage sur les TDM en expiration. Il n'est pas clairement établi si cela correspond à une obstruction des voies aériennes distales irréversible ou non ⁸⁵.

Dans notre étude, nous avons évalué l'aspect de mosaïque en perfusion, qui diminuait à un an du lumacaftor-ivacaftor mais de façon non significative. En revanche, l'évaluation du trappage n'a pu être visualisée devant l'absence de TDM thoraciques expiratoires. Mais ayant une population pédiatrique, dans un contexte de diagnostic connu de mucoviscidose, les autres étiologies de perfusion en mosaïque restent exceptionnelles. On peut donc estimer que l'aspect de perfusion en mosaïque correspond à un trappage dans notre population, par contre, il y a un risque de sous-estimation sur les TDM thoraciques inspiratoires.

L'amélioration des scanners thoraciques est principalement liée à une diminution des impactions mucoïdes et de l'épaississement péri bronchique, qui sont connus pour représenter des changements réversibles lors d'exacerbations chez les patients atteints de mucoviscidose ¹⁸⁴.

Ces améliorations peuvent être expliquées par un gain de la fonction des canaux chlorures, responsable de l'amélioration de l'hydratation des sécrétions pulmonaires, permettant ainsi une meilleure clairance du mucus ¹⁸⁵. Cette modification de la viscosité du mucus peut entraîner une diminution de la densité bactérienne, moins d'infections et d'inflammations et donc une réduction des exacerbations respiratoires ⁷⁸. L'épaississement péri-bronchique et les impactions mucoïdes sont des marqueurs d'exacerbations, donc leurs diminutions est très probablement un reflet de l'efficacité du lumacaftor-ivacaftor.

Ceci est cohérent avec les études in vitro où le lumacaftor-ivacaftor a entraîné une amélioration de la qualité du liquide de surface des voies aériennes et de la fréquence des battements ciliaires. Il a également été démontré in vitro une réparation de l'épithélium bronchique, grâce au lumacaftor-ivacaftor, même en présence d'infection à *P. aeruginosa* ^{186,187}.

En effet, l'inflammation exagérée et chronique des voies respiratoires dans la mucoviscidose joue un rôle central dans la pathogénèse de la maladie ¹⁸⁸.

Or, Hisert et coll. ¹⁸⁹ ont démontré que les marqueurs inflammatoires des expectorations diminuaient significativement au cours de la première semaine de traitement par ivacaftor chez les patients porteurs de mutations G551D, avec une diminution continue de l'IL-8, IL-1 β au cours des deux années suivantes. Ces améliorations ont été accompagnées par des améliorations cliniques du VEMS et des impactions mucoïdes sur la TDM. Il a également été démontré que le lumacaftor-ivacaftor était associé à une réduction d'IL-18 (pro inflammatoire) et une augmentation de l'IL-10 (anti-inflammatoire) in vitro dans l'étude de Kopp BT et al ¹⁹⁰.

En parallèle, l'étude GOAL (G551D observationnelle Study), cohorte prospective multicentrique de 14 adultes et enfants traités par ivacaftor, n'a montré aucun changement significatif des marqueurs inflammatoires dans les expectorations, malgré d'importantes améliorations du VEMS et une réduction du chlorure de sueur ¹⁹¹.

Ces données suggèrent que les modulateurs CFTR diminuent l'inflammation des voies respiratoires mais les résultats des études sont non concordants avec peu de patients inclus.

En outre, bien que les modulateurs CFTR puissent améliorer les propriétés régénératives des cellules épithéliales et des macrophages ^{192,193}, nous disposons actuellement de peu de données, pour affirmer que les modulateurs puissent inverser la maladie existante ou la progression du déclin de la fonction pulmonaire, malgré des trithérapies protéiniques à venir prometteuses. Par conséquent, les modulateurs CFTR peuvent être utilisés plus efficacement comme stratégie préventive. Ceci est étayé par des études sur le modèle de furet atteint de mucoviscidose muté G551D, dans lequel l'initiation d'un traitement par ivacaftor in utero a entraîné une amélioration de la fonction pancréatique et de la croissance. Sur le plan respiratoire, cela a empêché l'accumulation de mucus et l'infection bactérienne dans les poumons ¹⁹⁴. Il est intéressant de noter que lorsque l'ivacaftor a été interrompu après la naissance, la mucoviscidose s'est rapidement développée avec des effets cliniques similaires à ceux rapportés chez l'homme après le retrait de l'ivacaftor ¹⁹⁵. Ces données constituent un argument convaincant en faveur de l'initiation précoce d'un traitement par modulateur CFTR afin de prévenir complètement l'établissement de la maladie pulmonaire ¹⁹⁶.

D'un autre côté, peu de données sont disponibles sur les effets des modulateurs CFTR sur les personnes ayant une atteinte pulmonaire très légère ou nulle. L'étude de Burgel PR. et al ¹⁹⁷, a évalué la réponse au lumacaftor-ivacaftor par sous-groupe, en fonction du VEMS. Pour la catégorie des patients avec un VEMS $\geq 90\%$, il a tout de même été observé une amélioration significative de l'IMC, une réduction du nombre de jours d'antibiothérapie intra veineuse. Par contre, il n'a pas été retrouvé d'amélioration significative du VEMS, contrairement aux autres catégories avec un VEMS $<90\%$.

Plus de preuves sur ce sujet seraient utiles aux cliniciens afin de guider le choix du meilleur moment pour initier les modulateurs CFTR en l'absence de maladie respiratoire ¹⁹⁸.

Pour conclure, l'utilisation de la TDM thoracique est intéressante du fait de sa sensibilité accrue pour la détection précoce des lésions pulmonaires, tout particulièrement dans la population pédiatrique.

Bien qu'elle reste controversée du fait de son irradiation, il existe de nos jours des protocoles à ultra basse dose délivrant une radiation proche de celle des radiographies pulmonaires standard. La réalisation de score d'imagerie engage un temps non négligeable pour les radiologues, ce qui peut également être un frein pour les études mais il existe actuellement des scores semi automatisés en cours d'évaluation ¹⁹⁹.

Bien qu'une exposition précoce puisse augmenter le risque d'effet secondaire, les nourrissons et jeunes enfants pourrait tout de même tirer un plus grand bénéfice à long terme de la restauration de l'activité CFTR. Il est donc important de détecter les lésions pulmonaires rapidement pour mettre en place un traitement précoce, permettant de préserver une fonction pulmonaire correcte. De plus, évaluer un critère objectif chez les jeunes enfants non coopérants peut présenter un défi auquel le scanner peut répondre.

Avec les nouvelles thérapies modulatrices, permettant une restauration partielle de CFTR, le VEMS restant préservé plus longtemps, il sera donc moins sensible comme outil d'évaluation des nouveaux traitements donnant une place plus importante à la TDM thoracique.

III.3.2 Autres paramètres

Notre étude a également montré que les patients recevant 12 mois de lumacaftor-ivacaftor présentaient une amélioration significative du test de la sueur, des paramètres fonctionnels, du poids, de l'IMC, et une réduction du nombre de cycles d'antibiotiques et d'antifongiques par voie per os.

Ces données ont largement été confirmées dans les essais cliniques pivots ^{54,200}.

Nos données montrent également une diminution des IgE spécifiques *A. fumigatus* avec une tendance à la diminution de ce germe dans les ECBC.

Tout d'abord, sur le plan fonctionnel, le lumacaftor-ivacaftor a permis une amélioration significative du VEMS à 1 an de 8.5%, de la CVF à 6 mois de 7% ainsi que du DEM 25 – témoin de voies aériennes distales - à 3 mois de 23.5%. Parmi les patients avec une augmentation de VEMS, 44% ont obtenu un gain de VEMS de plus de 10%.

Burgel PR. et al ¹¹, retrouvait également une amélioration moyenne du VEMS à 1 an de 4.8% avec 40% des patients présentant une augmentation absolue de VEMS de 5% et 20% des patients présentaient une augmentation de 10% dans une population comprenant adultes et enfants.

Sur le plan nutritionnel, il a été observé un gain significatif de poids de 0.24 DS et d'IMC de 0.45 DS. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude de Burgel PR. et al ¹¹ avec une augmentation moyenne de l'IMC de 0.51 DS dans la population des 12-18 ans.

Sur le plan des exacerbations, il a été observé une diminution significative du nombre de cures d'antibiothérapie per os de -0.85/an, cette diminution concernait 63% de notre population. Cette caractéristique est plus difficile à évaluer dans les cohortes de plus grande envergure. Le nombre de cures d'antifongiques per os diminuait de -0.40/an. Il n'y avait pas de diminution significative pour le nombre de cures d'antibiothérapie/antifongique intra veineuses, mais nous avons initialement un faible taux de cure intra veineuses (0.5 cure/an). On observe tout de même une diminution des cures intra veineuses chez 42% des patients. Dans l'étude de Burgel PR. et al ¹¹, une diminution significative du nombre de cures d'antibiothérapies intra veineuses de 35% (0.77/an vs 1.18/an) a été retrouvée. Cette différence peut s'expliquer par leur population plus grande avec majoritairement des adultes et donc un nombre initial de cures plus élevé.

Sur le plan microbiologique, nous n'avons pas retrouvé de différence significative pour le *P. aeruginosa* et pour le SASM dans les ECBC.

Par contre, il a été retrouvé une diminution significative des IgE spécifiques *A. fumigatus* de 0.22 kUI/l dans une population avec des IgE spécifiques médian de base faiblement élevés à

0.71kUI/l, ainsi qu'une tendance à la diminution de l'*A. fumigatus* à court terme dans les ECBC à 1 an du lumacaftor-ivacaftor. De plus, 87% des patients colonisés chroniques à *A. fumigatus* présentaient un ECBC négatif à un an de traitement. Il faudrait confirmer ces résultats à moyen et à long terme. Il n'y avait par contre pas de différence significative au sujet de la sérologie aspergillose.

Dans la littérature, peu d'études évaluent ce critère vis-à-vis des traitements modulateurs. Dans l'étude de Heltshe et al ²⁰¹, ainsi que celle de Frost et al ²⁰², il est retrouvé une diminution de la colonisation et de la prévalence de l'*A. fumigatus* dans les voies respiratoires des patients atteints de mucoviscidose avec un génotypage G551D.

Il a également été démontré in vitro un effet immunomodulateur des thérapies protéiniques CFTR vis-à-vis de l'*A. fumigatus*. En effet, l'ivacaftor et le lumacaftor-ivacaftor sont capables de réguler à la baisse la production de ROS (*Reactive Oxygen Species*) par les phagocytes sans compromettre leur capacité de destruction fongique ²⁰³.

Cela est d'autant plus important que l'*A. fumigatus*, présent dans les voies respiratoires des personnes atteintes de mucoviscidose, peut entraîner une augmentation des exacerbations pulmonaires. L'*A. fumigatus* a également un rôle dans le développement des bronchectasies, ainsi que sur la dégradation de la qualité de vie respiratoire ^{204–206}.

III.3.3 Avenir

Des essais cliniques récents ont fourni des données rassurantes sur le profil de tolérance du lumacaftor – ivacaftor chez les enfants âgés de 6 à 11 ans ⁸³ et de 2 à 5 ans ⁸⁸. Mais ces résultats devront être confirmés dans des études en conditions réelles où l'efficacité pourra être évaluée de manière plus approfondie.

Des données récentes suggèrent que le tézacaftor-ivacaftor (SYMKEVI®), une autre thérapie combinée modulatrice CFTR, pourrait montrer un meilleur profil de sécurité avec moins d'effets indésirables respiratoires ^{92,207}. Les résultats des études qui examinent l'efficacité et l'innocuité du tézacaftor-ivacaftor chez les patients ayant arrêté le traitement par lumacaftor-ivacaftor en raison de symptômes respiratoires (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03150719>) seront importants pour déterminer les

stratégies de traitement optimales chez les patients qui ne tolèrent pas le lumacaftor-ivacaftor. On s'attend également à ce que les triples combinaisons de modulateurs CFTR, pour lesquelles des études cliniques de phase 3 ont été publiées ²⁰⁸, remodelent le paysage thérapeutique. Une étude de phase IIIb est en cours, randomisée, avec un groupe placebo contrôlé, elle évalue la sécurité et l'efficacité de l'association Elexacaftor/Tézacaftor/Ivacaftor, dans la mucoviscidose pour les patients de 6 à 11 ans hétérozygotes pour les mutations F508del et mutation avec fonction minimale.

Plus récemment, un criblage récent à haut débit a identifié une nouvelle classe de modulateurs, n'agissant ni comme potentialisateurs, ni comme correcteurs et appelés amplificateurs.

Un nouveau modulateur en particulier fait l'objet d'une étude, le nesolicaftor (PTI-428, proteostasis) correspondant à un amplificateur de la protéine CFTR. De nouvelles approches pour les modifications post-traductionnelles de la protéine CFTR sont en cours d'exploration afin de traiter les mutations orphelines et d'optimiser la correction de la protéine mutante F508del. Une stratégie thérapeutique complémentaire est basée sur le principe que l'efficacité des correcteurs et potentialisateurs ne dépend pas seulement de leur potentiel à restaurer la fonction CFTR, mais aussi de la quantité de protéine sur laquelle agir. L'hypothèse est que l'augmentation du pool de protéine CFTR, disponible pour la modulation, pourrait se traduire par de plus grandes améliorations fonctionnelles. Le nesolicaftor augmente l'expression de l'ARN messager et de la protéine CFTR immature et concerne plusieurs classes et mutations de CFTR, y compris F508del ²⁰⁹. Le nesolicaftor est le premier amplificateur testé à la fois in vitro et dans des essais cliniques. Une étude in vitro de Molinski et al. ²¹⁰ a démontré une augmentation significativement plus élevée du taux d'ARNm CFTR lorsque la combinaison de nesolicaftor et de lumacaftor est utilisée par rapport au traitement par lumacaftor seul. Un essai de phase 2 du nesolicaftor, en association avec un traitement par tézacaftor et ivacaftor chez des personnes atteintes de mucoviscidose et homozygotes pour la mutation F508del a été récemment achevé. Bien que le nesolicaftor n'ait pas atteint le paramètre attendu sur la fonction pulmonaire, les auteurs ont démontré une augmentation d'environ 50% de la production de la protéine CFTR ²¹¹ (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03591094>). Le Nesolicaftor a également été étudié en triple association avec deux autres correcteurs CFTR, le PTI-801 et le PTI-808 (Proteostasis Therapeutics). L'étude de phase 2 chez des patients

homozygotes F508del a montré une augmentation significative de 5 points de VEMS (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03500263>). Ainsi, le lancement de deux essais cliniques de phase 3 pour donner suite au succès prometteur de cette triple association chez les homozygotes F508del est en cours ²¹².

III.3.4 Biais & forces

Une des forces de notre étude est son originalité. En effet, à notre connaissance, il s'agit de la première étude évaluant le lumacaftor-ivacaftor par les TDM thoraciques. De plus, notre population comptait exclusivement des enfants. Or la mucoviscidose étant une maladie chronique progressive, il est intéressant de savoir si la thérapie modulatrice peut ralentir, voire stopper, la maladie pulmonaire chez ces enfants. Le scanner, permettant une détection précoce dans la maladie, semble donc pertinent pour l'évaluation d'un traitement dans la mucoviscidose et dans une population pédiatrique tout particulièrement.

Les limites de notre étude sont le caractère rétrospectif, la petite taille de l'échantillon malgré le fait qu'il était démontré que les études utilisant la TDM peuvent se permettre une plus petite population que pour l'évaluation respiratoire fonctionnelle ¹¹⁰. Il y a également une absence de groupe placebo, mais, devant le côté éthique, il semble compliqué de ne pas proposer ce traitement innovant à tous les patients.

Il faut également souligner, dans notre population, une maladie clinique peu sévère avec un VEMS médian à 101% qui peut entraîner une sous-estimation de l'effet du lumacaftor-ivacaftor.

De plus, cette étude n'a pas été menée en aveugle et l'absence de formation spécifique à l'interprétation des scores de TDM thoraciques peut constituer un biais d'interprétation.

Enfin, du fait du caractère rétrospectif de l'étude, nous ne disposons pas des informations cliniques au moment de la TDM thoracique, et donc d'une éventuelle exacerbation.

III.4 CONCLUSION

La mucoviscidose est une maladie chronique avec une morbi-mortalité importante. Ainsi, l'ère des nouvelles thérapeutiques par modulateur de la protéine CFTR est une révolution pour la médecine moderne.

Notre étude est la première à évaluer l'efficacité à court terme du lumacaftor-ivacaftor grâce au scanner thoracique chez les enfants atteints de mucoviscidose homozygote F508del. Ce traitement semble permettre de diminuer les lésions pulmonaires visibles au scanner thoracique à un an de son initiation. Il s'agit principalement des lésions connues pour être réversibles qui tendent à diminuer, notamment les impactions mucoïdes.

En raison de l'impact sur la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose, du prix élevé et du nombre limité de biomarqueurs facilement accessibles, il nous semble important que la TDM thoracique ait une place centrale dans la recherche clinique.

De plus, nos autres résultats rejoignent les études précédentes, notamment concernant l'amélioration des paramètres fonctionnels, du gain nutritionnel et de la diminution des exacerbations après traitement.

Il a également été retrouvé une tendance à la diminution de l'*A. fumigatus* au niveau des ECBC et des IgE spécifiques, peu décrites dans la littérature. Ce point nous semble intéressant à approfondir dans des études ultérieures.

Pour affirmer nos résultats, il nous semble pertinent de poursuivre cette évaluation avec une cohorte plus importante, comprenant des patients plus jeunes, de 2 à 12 ans, pour qui l'autorisation de mise sur le marché n'a été obtenue que récemment. De plus, une évaluation des TDM thoraciques à moyen et long terme semble nécessaire pour pouvoir affirmer avec plus de certitude un lien de causalité.

Tout cela nous permettrait d'évaluer un possible ralentissement, voire un arrêt de la progression de la maladie, notamment, chez les patients les plus jeunes.

Pour conclure, les prochaines thérapies modulatrices, notamment le KAFTRIO®, représentent un espoir pour l'avenir dans le domaine de la mucoviscidose.

IV ANNEXES

Annexe 1 : Score de Bhalla modifié

Abnormality	Bhalla score of 1	Bhalla score of 2	Bhalla score of 3
Severity of bronchiectasis	Lumen slightly larger than adjacent vessel	Lumen 2–3 times larger than adjacent vessel	Lumen >2–3 times larger than adjacent vessel
Peribronchial thickening	Bronchial wall thickness (BWT) equal to that of adjacent vessel (AV)	BWT \leq 2 times thicker than the AV	BWT >2 times thicker than the AV
Extent of bronchiectasis	1–6	6–9	>9
Extent of mucus plugging ¹	1–5	6–9	>9
Sacculations or abscesses ¹	1–5	6–9	>9
Generations of bronchial divisions involved (bronchiectasis/plugging) ¹	Up to 4	Up to 5	Up to 6
No. of bullae	1	2	>4
Emphysema ¹	1–5	>5	—
Collapse/consolidation	Sub-segmental	Segmental/lobar	—
Mosaic perfusion	1–5	6–9	>9
Air trapping ¹	1–5	6–9	>9

Score total /31 ; 1 à 10 : atteinte peu sévère ; 11 à 21 : atteinte modérée ; 22-31 : atteinte sévère.

V BIBLIOGRAPHIE

1. Sermet-Gaudelus I, Chedeveigne F, Bailly-Botuha C, Le Bourgeois M. Manifestations respiratoires de la mucoviscidose. *Pneumologie Pédiatrique*. 2ème. Lavoisier. ; 2018:259-269.
2. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of Cystic Fibrosis Lung Disease. Longo DL, ed. *N Engl J Med*. 2015;372(4):351-362.
3. Corvol H. Les enjeux de la médecine personnalisée appliquée à la mucoviscidose. *Archives de pédiatrie*. 2015;22(7):778-786.
4. Savi D, Mordenti M, Bonci E, et al. Survival After Lung Transplant for Cystic Fibrosis in Italy: A Single Center Experience With 20 Years of Follow-up. *Transplantation Proceedings*. 2018;50(10):3732-3738.
5. 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. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(7):527-538.
6. 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. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014;13(6):674-680.
7. 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.
8. 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. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017;5(2):107-118.
9. Vadagam P, Kamal KM, Covvey JR, Giannetti V, Mukherjee K. Cost-Effectiveness and Budget Impact of Lumacaftor/Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis. *JMCP*. 2018;24(10):987-997.
10. Jones AM, Barry PJ. Lumacaftor/ivacaftor for patients homozygous for Phe508del-CFTR: should we curb our enthusiasm? *Thorax*. 2015;70(7):615-616.
11. Burgel P-R, Munck A, Durieu I, et al. Real-Life Safety and Effectiveness of Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(2):188-197.
12. Sheikh SI, Long FR, McCoy KS, Johnson T, Ryan-Wenger NA, Hayes D. Computed tomography correlates with improvement with ivacaftor in cystic fibrosis patients with G551D mutation. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2015;14(1):84-89.

13. Chassagnon G, Hubert D, Fajac I, Burgel P-R, Revel M-P. Long-term computed tomographic changes in cystic fibrosis patients treated with ivacaftor. *Eur Respir J*. 2016;48(1):249-252.
14. Davis PB. Cystic Fibrosis Since 1938. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(5):475-482.
15. O'Sullivan B, Freedman S. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2008;373:1891-1904.
16. Bush A, Bilton D, Hodson M. Hodson and Geddes' cystic fibrosis. 4^{ème} édition. ; 2016.
17. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2008;7(5):450-453.
18. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(1):129-140.
19. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease : a clinical and pathologic study. *Am J Dis Child*. 1938;56(2):344.
20. Férec C, Scotet V, Beucher J, Corvol H. Génétique et gènes modificateurs, formes atypiques et rares. *Archives de Pédiatrie*. 2012;19:S3-S7.
21. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR Genotype as a Predictor of Prognosis in Cystic Fibrosis. *Chest*. 2006;130:1441-1447.
22. Edelman A, Sausseureau E. La mucoviscidose et autres canalopathies. *Archives de Pédiatrie*. 2012;19:S13-S16.
23. Weiler CA, Drumm ML. Genetic Influences on Cystic Fibrosis Lung Disease Severity. *Front Pharmacol*. 2013;4.
24. Munck A, Mayell SJ, Winters V, et al. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2015;14(6):706-713.
25. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet*. 2015;16(1):45-56.
26. Guillot L, Beucher J, Tabary O, Le Rouzic P, Clement A, Corvol H. Lung disease modifier genes in cystic fibrosis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2014;52:83-93.
27. Blackman SM, Commander CW, Watson C, et al. Genetic Modifiers of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Diabetes*. 2013;62(10):3627-3635.
28. Sun L, Rommens JM, Corvol H, et al. Multiple apical plasma membrane constituents are associated with susceptibility to meconium ileus in individuals with cystic fibrosis. *Nat Genet*. 2012;44(5):562-569.

29. Harnois DM. Genetic Modifiers of Liver Disease in Cystic Fibrosis. *Yearbook of Gastroenterology*. 2010;2010:259-260.
30. Sarles J, Giorgi R, Berthézène P, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis: Comparing the performances of IRT/DNA and IRT/PAP. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014;13(4):384-390.
31. Dankert-Roelse JE. Newborn blood spot screening for cystic fibrosis with a four-step screening strategy in the Netherlands. *J Cyst Fibros*. Published online 2018:10.
32. Sommerburg O, Hammermann J, Lindner M, et al. Five years of experience with biochemical cystic fibrosis newborn screening based on IRT/PAP in Germany: Five Years of Experience With Biochemical Cystic. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(7):655-664.
33. Munck A, Cheillan D, Girodon E, et al. Dépistage néonatal de la mucoviscidose en France : aspects pratiques et perspectives. *Perfectionnement en Pédiatrie*. 2019;2(2):163-171.
34. Sermet-Gaudelus I, Brouard J, Audrézet M-P, et al. Recommandations pour la prise en charge et le suivi des nourrissons pour lesquels un diagnostic de mucoviscidose n'a pu être conclu après dépistage néonatal. *Archives de Pédiatrie*. 2017;24(4):401-414.
35. Farrell PM, White TB, Howenstine MS, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Screened Populations. *The Journal of Pediatrics*. 2017;181:S33-S44.e2.
36. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014;13:S23-S42.
37. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ. Diagnostic Sweat Testing: The Cystic Fibrosis Foundation Guidelines. *The Journal of Pediatrics*. 2007;151(1):85-89.
38. Nguyen-Khoa T, Borgard J-P, Marchand M, et al. Qualités analytiques des techniques de dosage et comparaison des procédures utilisées pour le test de la sueur. *Ann Biol Clin*. 2012;70:8.
39. Rota M, Nguyen-Khoa, Marchand M, et al. Recommandations pour l'exécution et l'interprétation du test de la sueur. *Annales de biologie clinique*. 2008;66(2):221-227.
40. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018;17(2):153-178.
41. Goodfield M, Macdonald Hull S, Holland D, et al. Investigations of the "active" edge of plaque psoriasis: vascular proliferation precedes changes in epidermal keratin. *Br J Dermatol*. 1994;131(6):808-813.
42. Protocole National de Diagnostic et de Soins de la Mucoviscidose. Published online 2017.

43. Fajac I, Burgel P-R. Croissance démographique et thérapeutiques ciblées : le nouveau visage de la mucoviscidose. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2016;33(8):645-647.
44. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes*. 2020;11(6):589.
45. Corriveau S, Sykes J, Stephenson AL. Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2018;24(6):574-578.
46. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr*. 2020;109(5):893-899.
47. Stephenson AL, Tom M, Berthiaume Y, et al. A contemporary survival analysis of individuals with cystic fibrosis: a cohort study. *Eur Respir J*. 2015;45(3):670-679.
48. Burgel P-R, Bellis G, Olesen HV, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J*. 2015;46(1):133-141.
49. Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, et al. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2008;7(6):537-542.
50. Nick JA, Chacon CS, Brayshaw SJ, et al. Effects of Gender and Age at Diagnosis on Disease Progression in Long-term Survivors of Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):614-626.
51. Farrell PM, Rock MJ, Baker MW. The Impact of the CFTR Gene Discovery on Cystic Fibrosis Diagnosis, Counseling, and Preventive Therapy. *Genes*. 2020;11(4):401.
52. Shteinberg M, Taylor-Cousar JL. Impact of CFTR modulator use on outcomes in people with severe cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir Rev*. 2020;29(155):190112.
53. Rubin JL, O'Callaghan L, Pelligra C, et al. Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for *F508del-CFTR* treated with lumacaftor/ivacaftor. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:175346661882018.
54. Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online. 2018.
55. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, et al. Effect of VX-770 in Persons with Cystic Fibrosis and the G551D- *CFTR* Mutation. *N Engl J Med*. 2010;363(21):1991-2003.
56. Milla CE, Ratjen F, Marigowda G, Liu F, Waltz D, Rosenfeld M. Lumacaftor/ivacaftor in Patients Aged 6–11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for *F508del-CFTR*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(7):912-920.
57. Férec C, Verlingue C, Gullermit H, et al. Genotype analysis of adult cystic fibrosis patients. *Hum Mol Genet*. 1993;2(10):1557-1560.

58. Pedemonte N. Small-molecule correctors of defective F508-CFTR cellular processing identified by high-throughput screening. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(9):2564-2571.
59. Guimbellot J, Solomon GM, Baines A, et al. Effectiveness of ivacaftor in cystic fibrosis patients with non-G551D gating mutations. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2019;18(1):102-109.
60. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(7):524-533.
61. 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.
62. 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.
63. Kopito RR. Biosynthesis and Degradation of CFTR. *Physiological Reviews*. 1999;79(1):S167-S173.
64. Connett G. Lumacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: design, development and place in therapy. *DDDT*. 2019;Volume 13:2405-2412.
65. 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.
66. Goor FV, Hadida S, Grootenhuys PDJ, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106 (44):18825-18830
67. Choi JY, Joo NS, Krouse ME, et al. Synergistic airway gland mucus secretion in response to vasoactive intestinal peptide and carbachol is lost in cystic fibrosis. *J Clin Invest*. 2007;117(10):3118-3127.
68. Boucher RC. Cystic fibrosis: a disease of vulnerability to airway surface dehydration. *Trends in Molecular Medicine*. 2007;13(6):231-240.
69. Du K, Sharma M, Lukacs GL. The Δ F508 cystic fibrosis mutation impairs domain-domain interactions and arrests post-translational folding of CFTR. *Nat Struct Mol Biol*. 2005;12(1):17-25.
70. Kowalski JM, Parekh RN, Mao J, Wittrup KD. Protein Folding Stability Can Determine the Efficiency of Escape from Endoplasmic Reticulum Quality Control. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(31):19453-19458.
71. Nagy JK, Sanders CR. Destabilizing Mutations Promote Membrane Protein Misfolding[†]. *Biochemistry*. 2004;43(1):19-25.

72. Wilson MH, Highfield HA, Limbird LE. The Role of a Conserved Inter-Transmembrane Domain Interface in Regulating (alpha) 2a-Adrenergic Receptor Conformational Stability and Cell-Surface Turnover. *Mol. Pharmacol.* 2001;59(4):929-38.
73. Cui L, Aleksandrov L, Chang X-B, et al. Domain Interdependence in the Biosynthetic Assembly of CFTR. *Journal of Molecular Biology.* 2007;365(4):981-994.
74. Fontana A, De Laureto PP, Spolaore B, Frare E, Picotti P, Zambonin M. Probing protein structure by limited proteolysis. *Acta Biochim Pol.* 2004;51(2):299-321.
75. Cui L, Aleksandrov L, Hou Y-X, et al. The role of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator phenylalanine 508 side chain in ion channel gating: CFTR Phe508 side chain in channel gating. *The Journal of Physiology.* 2006;572(2):347-358.
76. Okiyoneda T, Barriere H, Bagdany M, et al. Peripheral Protein Quality Control Removes Unfolded CFTR from the Plasma Membrane. *Science.* 2010;329(5993):805-810.
77. Serohijos AWR, Hegedus T, Aleksandrov AA, et al. Phenylalanine-508 mediates a cytoplasmic-membrane domain contact in the CFTR 3D structure crucial to assembly and channel function. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2008;105(9):3256-3261.
78. McColley SA, Konstan MW, Ramsey BW, et al. Lumacaftor/Ivacaftor reduces pulmonary exacerbations in patients irrespective of initial changes in FEV₁. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2019;18(1):94-101.
79. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PDJ, et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2011;108(46):18843-18848.
80. Sanders DB, Bittner RCL, Rosenfeld M, Redding GJ, Goss CH. Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV₁ decline in both adults and children with cystic fibrosis: Pulmonary Exacerbations and FEV₁ Decline. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(4):393-400.
81. Schneider EK, Azad MAK, Han M-L, et al. An “Unlikely” Pair: The Antimicrobial Synergy of Polymyxin B in Combination with the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Drugs KALYDECO and ORKAMBI. *ACS Infect Dis.* 2016;2(7):478-488.
82. Rowe SM, McColley SA, Rietschel E, et al. Lumacaftor/Ivacaftor Treatment of Patients with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del-CFTR. 2017;14(2):7.
83. 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. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2017;5(7):557-567.
84. Hammond JA, Connett GJ. The use of lumacaftor/ivacaftor to treat acute deterioration in paediatric cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2018;27:16-17.

85. Tiddens HAWM, Donaldson SH, Rosenfeld M, Paré PD. Cystic fibrosis lung disease starts in the small airways: Can we treat it more effectively? *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(2):107-117.
86. Graeber SY, Dopfer C, Naehrlich L, et al. Effects of Lumacaftor–Ivacaftor Therapy on Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function in Phe508del Homozygous Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(11):1433-1442.
87. Ferec C, Cutting GR. Assessing the Disease-Liability of Mutations in CFTR. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012;2(12):a009480-a009480.
88. McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7(4):325-335.
89. Davies JC, Cunningham S, Harris WT, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2–5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(2):107-115.
90. RCP européenne lumacaftor-ivacaftor. Published online.2020.
91. Brokaar E, van Leeuwen M, Leegwater E, Ploeger M, van der Meer R. P260 Adverse drug reactions and discontinuation rate during the first year on Orkambi - the earliest results of the STORM study. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2019;18:S130.
92. Taylor-Cousar JL, Jain M, Barto TL, et al. Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018;17(2):228-235.
93. Labaste A, Ohlmann C, Mainguy C, et al. Real-life acute lung function changes after lumacaftor/ivacaftor first administration in pediatric patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2017;16(6):709-712.
94. Whiting P, Burgers L, Al M. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health technol assess*.2014;18(18):1-106.
95. McColley SA. A safety evaluation of ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016;15(5):709-715.
96. National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Cost-effectiveness of Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) for cystic fibrosis in patients aged 12 years and older who are homozygous for the F508del mutation in the CFTR gene. Published online June 2016.

97. Hollis A. Orphan Drug Pricing and Costs: A Case Study of Kalydeco and Orkambi. *hcopol*. 2019;15(1):70-80.
98. Balfour-Lynn IM, King JA. CFTR modulator therapies – Effect on life expectancy in people with cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews*. Published online May 2020:S1526054220300816.
99. Dalon F. Appariement probabiliste des données du Registre français de la mucoviscidose aux données du Système national des données de santé. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2020;68:S60-S61.
100. Daines C, Morgan W. The Importance of Imaging in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(7):751-752.
101. Murphy KP, Maher MM, O'Connor OJ. Imaging of Cystic Fibrosis and Pediatric Bronchiectasis. *American Journal of Roentgenology*. 2016;206(3):448-454.
102. 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*. 2010;32(6):1370-1378.
103. Davis SD, Fordham LA, Brody AS, et al. Computed Tomography Reflects Lower Airway Inflammation and Tracks Changes in Early Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(9):943-950.
104. Marchant JM, Masel JP, Dickinson FL, Masters IB, Chang AB. Application of chest high-resolution computer tomography in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31 (1): 24-9.
105. Wielpütz MO, Heußel CP, Herth FJF, Kauczor H-U. Radiological Diagnosis in Lung Disease. *Deutsches Aerzteblatt Online*. Published online March 14, 2014.
106. Carpio C, Albi G, Rayón-Aledo JC, et al. Changes in structural lung disease in cystic fibrosis children over 4 years as evaluated by high-resolution computed tomography. *Eur Radiol*. 2015;25(12):3577-3585.
107. Jacobsen L, Houston C, Habbuck B. Cystic fibrosis: a comparison of computed tomography and plain chest radiographs. *Can Assoc Radiol J*. 1986;37:17-21.
108. Greene KE, Takasugi JE, Godwin JD, Richardson ML, Burke W, Aitken ML. Radiographic changes in acute exacerbations of cystic fibrosis in adults: a pilot study. *American Journal of Roentgenology*. 1994;163(3):557-562.
109. Kołodziej M, de Veer MJ, Cholewa M, Egan GF, Thompson BR. Lung function imaging methods in Cystic Fibrosis pulmonary disease. *Respir Res*. 2017;18(1):96.
110. Sly PD, Ware RS, de Klerk N, Stick SM. Randomised controlled trials in cystic fibrosis: what, when and how? *European Respiratory Journal*. 2011;37(5):991-993.

111. De Jong P, Lindblad A, Rubin L. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2006;61(80-85).
112. Sly PD, Gangell CL, Chen L, et al. Risk Factors for Bronchiectasis in Children with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2013;368(21):1963-1970.
113. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2004;23(1):93-97.
114. Tiddens HAWM, Puderbach M, Venegas JG, et al. Novel outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(3):302-315.
115. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2005;4(1):7-26.
116. Stanojevic S, Bilton D, McDonald A, et al. Global Lung Function Initiative equations improve interpretation of FEV₁ decline among patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;46(1):262-264.
117. Stick SM, Brennan S, Murray C, et al. Bronchiectasis in Infants and Preschool Children Diagnosed with Cystic Fibrosis after Newborn Screening. *The Journal of Pediatrics*. 2009;155(5):623-628.e1.
118. 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.
119. Tepper LA, Utens EMWJ, Caudri D, et al. Impact of bronchiectasis and trapped air on quality of life and exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2013;42(2):371-379.
120. de Jong PA, Ottink MD, Robben SGF, et al. Pulmonary Disease Assessment in Cystic Fibrosis: Comparison of CT Scoring Systems and Value of Bronchial and Arterial Dimension Measurements. *Radiology*. 2004;231(2):434-439.
121. McEvoy S, Lavelle L, Kilcoyne A, et al. High-resolution CT of nontuberculous mycobacterium infection in adult CF patients: diagnostic accuracy. *Eur Radiol*. 2012;22(12):2736-2742.
122. Bhalla M, Turcios N, Aponte V. Cystic Fibrosis: Scoring System with Thin-Section CT. *Radiology*. 1991;179:783-788.
123. Brody AS, Tiddens HAWM, Castile RG, et al. Computed Tomography in the Evaluation of Cystic Fibrosis Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(10):1246-1252.
124. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, et al. The Bronchiectasis Severity Index. An International Derivation and Validation Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):576-585.

125. Loeve M, Gerbrands K, Hop WC, Rosenfeld M, Hartmann IC, Tiddens HA. Bronchiectasis and Pulmonary Exacerbations in Children and Young Adults With Cystic Fibrosis. *Chest*. 2011;140(1):178-185.
126. Tiddens HAWM. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(3):228-231.
127. Sanders DB, Li Z, Brody AS, Farrell PM. Chest Computed Tomography Scores of Severity Are Associated with Future Lung Disease Progression in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(7):816-821.
128. Sanders DB, Li Z, Brody AS. Chest Computed Tomography Predicts the Frequency of Pulmonary Exacerbations in Children with Cystic Fibrosis. *Annals ATS*. 2015;12(1):64-69.
129. Loeve M, Hop WCJ, de Bruijne M, et al. Chest Computed Tomography Scores Are Predictive of Survival in Patients with Cystic Fibrosis Awaiting Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(10):1096-1103.
130. Kilcoyne A, Lavelle LP, McCarthy CJ, et al. Chest CT abnormalities and quality of life: relationship in adult cystic fibrosis. *Ann Transl Med*. 2016;4(5):87-87.
131. Sasihuseyinoglu AS, Altıntaş DU, Soyupak S, et al. Evaluation of high resolution computed tomography findings of cystic fibrosis. *Korean J Intern Med*. 2019;34(2):335-343.
132. Brody AS, Molina PL, Klein JS, Rothman BS, Ramagopal M, Swartz DR. High-resolution computed tomography of the chest in children with cystic fibrosis: support for use as an outcome surrogate. *Pediatric Radiology*. 1999;29(10):731-735.
133. Rybacka A, Karmelita-Katulaska K. The Role of Computed Tomography in Monitoring Patients with Cystic Fibrosis. *Pol J Radiol*. 2016;81:141-145.
134. 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.
135. Sly PD. Lung Disease at Diagnosis in Infants with Cystic Fibrosis Detected by Newborn Screening. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;180:146-152.
136. Shah RM, Sexauer W, Ostrum BJ, Fiel SB, Friedman AC. High-resolution CT in the acute exacerbation of cystic fibrosis: evaluation of acute findings, reversibility of those findings, and clinical correlation. *American Journal of Roentgenology*. 1997;169(2):375-380.
137. Wittram C, Batt J, Rappaport DC, Hutcheon MA. Inspiratory and Expiratory Helical CT of Normal Adults: Comparison of Thin Section Scans and Minimum Intensity Projection Images. *Journal of Thoracic Imaging*. 2002;17(1):47-52.

138. Gruden F. Diffuse Lung Disease: Assessment with Helical CT Preliminary. Published online 1996:7.
139. Remy J, Remy-Jardin M, Artaud D, Fribourg M. Multiplanar and three-dimensional reconstruction techniques in CT: impact on chest diseases. *European Radiology*. 1998;8(3):335-351.
140. Eda S, Kubo K, Fujimoto K, Matsuzawa Y, Sekiguchi M, Sakai F. The relations between expiratory chest CT using helical CT and pulmonary function tests in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(4):1290-1294.
141. Bankier AA, Mehraïn S, Kienzl D, Weber M, Estenne M, Gevenois PA. Regional Heterogeneity of Air Trapping at Expiratory Thin-Section CT of Patients with Bronchiolitis: Potential Implications for Dose Reduction and CT Protocol Planning. *Radiology*. 2008;247(3):862-870.
142. Loeve M, Lequin MH, de Bruijne M, et al. Cystic Fibrosis: Are Volumetric Ultra-Low-Dose Expiratory CT Scans Sufficient for Monitoring Related Lung Disease? *Radiology*. 2009;253(1):223-229.
143. Young Kang E. Bronchiectasis: Comparison of Preoperative Thin-Section CT and Pathologic Findings in Resected Specimens. *Radiology*. 1995;195:649-654.
144. Dodd J, Lavelle L, Fabre A, Brady D. Imaging in Cystic Fibrosis and Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(02):194-206.
145. Bauer RW, Schell B, Beeres M, et al. High-pitch Dual-source Computed Tomography Pulmonary Angiography in Freely Breathing Patients. *Journal of Thoracic Imaging*. 2012;27(6):376-381.
146. Petersilka M, Bruder H, Krauss B, Stierstorfer K, Flohr TG. Technical principles of dual source CT. *European Journal of Radiology*. 2008;68(3):362-368.
147. Kuo W, Ciet P, Tiddens HAWM, Zhang W, Guillerman RP, van Straten M. Monitoring Cystic Fibrosis Lung Disease by Computed Tomography. Radiation Risk in Perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(11):1328-1336.
148. Miglioretti DL, Johnson E, Williams A, et al. The Use of Computed Tomography in Pediatrics and the Associated Radiation Exposure and Estimated Cancer Risk. *JAMA Pediatr*. 2013;167(8):700.
149. de González AB, Kim KP, Samet JM. Radiation-induced Cancer Risk from Annual Computed Tomography for Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(10):970-973.
150. Donadieu J, Roudier C, Saguintaah M, Maccia C, Chiron R. Estimation of the Radiation Dose From Thoracic CT Scans in a Cystic Fibrosis Population. *Chest*. 2007;132(4):1233-1238.

151. O'Connell OJ, McWilliams S, McGarrigle A, et al. Radiologic Imaging in Cystic Fibrosis. *Chest*. 2012;141(6):1575-1583.
152. 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. *The Lancet*. 2012;380(9840):499-505.
153. Hendee WR, O'Connor MK. Radiation Risks of Medical Imaging: Separating Fact from Fantasy. *Radiology*. 2012;264(2):312-321.
154. Ferris H, Twomey M, Moloney F, et al. Computed tomography dose optimisation in cystic fibrosis: A review. *WJR*. 2016;8(4):331.
155. Tubiana M, Feinendegen LE, Yang C, Kaminski JM. The Linear No-Threshold Relationship Is Inconsistent with Radiation Biologic and Experimental Data. *Radiology*. 2009;251(1):13-22.
156. Brenner DJ. Estimating cancer risks from pediatric CT: going from the qualitative to the quantitative. *Ped Radiol*. 2002;32(4):228-231.
157. Brenner DJ, Elliston CD, Hall EJ, Berdon WE. Estimated Risks of Radiation-Induced Fatal Cancer from Pediatric CT. *American Journal of Roentgenology*. 2001;176(2):289-296.
158. Watson T, Owens CM. Computed tomography in children with lung disease. How, when and why? Myths and mystery unravelled. *Paediatrics and Child Health*. 2013;23(3):125-132.
159. Litmanovich DE, Tack DM, Shahrzad M, Bankier AA. Dose Reduction in Cardiothoracic CT: Review of Currently Available Methods. *RadioGraphics*. 2014;34(6):1469-1489.
160. Sohaib SA, Peppercorn PD, Horrocks JA, Keene MH, Kenyon GS, Reznek RH. The effect of decreasing mAs on image quality and patient dose in sinus CT. *BJR*. 2001;74(878):157-161.
161. Papadakis AE, Damilakis J. Automatic Tube Current Modulation and Tube Voltage Selection in Pediatric Computed Tomography: A Phantom Study on Radiation Dose and Image Quality. *Investigative Radiology*. 2019;54(5):265-272.
162. Papadakis AE, Damilakis J. Evaluation of an organ-based tube current modulation tool in pediatric CT examinations. *Eur Radiol*. 2020;30(10):5728-5737.
163. Ju GN, Jung HH, Da SK. Deep learning reconstruction for contrast-enhanced CT of the upper abdomen: similar image quality with lower radiation dose in direct comparison with iterative reconstruction. *European Radiology*. Published online February 2021.
164. Silva AC, Lawder HJ, Hara A, Kujak J, Pavlicek W. Innovations in CT Dose Reduction Strategy: Application of the Adaptive Statistical Iterative Reconstruction Algorithm. *American Journal of Roentgenology*. 2010;194(1):191-199.

165. Kambadakone AR, Chaudhary NA, Desai GS, Nguyen DD, Kulkarni NM, Sahani DV. Low-Dose MDCT and CT Enterography of Patients With Crohn Disease: Feasibility of Adaptive Statistical Iterative Reconstruction. *American Journal of Roentgenology*. 2011;196(6):W743-W752.
166. Singh S, Kalra MK, Gilman MD, et al. Adaptive Statistical Iterative Reconstruction Technique for Radiation Dose Reduction in Chest CT: A Pilot Study. *THORACIC IMAGING*. 2011;259(2):9.
167. Tiddens HAWM. Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2006;7(3):202-208.
168. Arakawa H, Webb WR. Air trapping on expiratory high-resolution CT scans in the absence of inspiratory scan abnormalities: correlation with pulmonary function tests and differential diagnosis. *American Journal of Roentgenology*. 1998;170(5):1349-1353.
169. Puderbach M, Eichinger M. The role of advanced imaging techniques in cystic fibrosis follow-up: is there a place for MRI? *Pediatr Radiol*. 2010;40(6):844-849.
170. Montella S, Maglione M, Bruzzese D, et al. Magnetic resonance imaging is an accurate and reliable method to evaluate non-cystic fibrosis paediatric lung disease: Accuracy of MRI in chronic lung disease. *Respirology*. 2012;17(1):87-91.
171. 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. *Investigative Radiology*. 2007;42(10):715-724.
172. Hopkins SR, Wielpütz MO, Kauczor H-U. Imaging lung perfusion. *Journal of Applied Physiology*. 2012;113(2):328-339.
173. Wielpütz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, et al. Magnetic Resonance Imaging Detects Changes in Structure and Perfusion, and Response to Therapy in Early Cystic Fibrosis Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(8):956-965.
174. 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. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014;13(2):198-204.
175. Redmond A, Sweeney L, MacFarland M, Mitchell M, Daggett S, Kubin R. Oral Ciprofloxacin in the Treatment of *Pseudomonas* Exacerbations of Paediatric Cystic Fibrosis: Clinical Efficacy and Safety Evaluation Using Magnetic Resonance Image Scanning. *J Int Med Res*. 1998;26(6):304-312.
176. Wielpuetz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, et al. WS13.3 Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014;13:S27.

177. Eichinger M, Optazait D-E, Kopp-Schneider A, et al. Morphologic and functional scoring of cystic fibrosis lung disease using MRI. *European Journal of Radiology*. 2012;81(6):1321-1329.
178. Kirby M, Heydarian M, Svenningsen S, et al. Hyperpolarized 3He Magnetic Resonance Functional Imaging Semiautomated Segmentation. *Academic Radiology*. 2012;19(2):141-152.
179. Mattiello R, Sarria EE, Mallol J, et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans: Can CT scan findings at early age anticipate lung function?: CT Findings and Lung Function in PIBO. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(4):315-319.
180. Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, et al. Sustained Benefit from Ivacaftor Demonstrated by Combining Clinical Trial and Cystic Fibrosis Patient Registry Data. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(7):836-842.
181. Whitwell F. A Study of the Pathology and Pathogenesis of Bronchiectasis. *Thorax*. 1952;7(3):213-239.
182. Hisert KB, Heltshe SL, Pope C, et al. Restoring Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function Reduces Airway Bacteria and Inflammation in People with Cystic Fibrosis and Chronic Lung Infections. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(12):1617-1628.
183. Ronan NJ, Einarsson GG, Twomey M, et al. CORK Study in Cystic Fibrosis. *Chest*. 2018;153(2):395-403.
184. Horsley AR, Davies JC, Gray RD, et al. Changes in physiological, functional and structural markers of cystic fibrosis lung disease with treatment of a pulmonary exacerbation. *Thorax*. 2013;68(6):532-539.
185. Birket S, Kengyeh K. Ion Channels and Transporters in Lung Function and Disease Combination therapy with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators augment the airway functional microanatomy. *American journal physiology lung cellule molecular physiology*. 2016;310:928-939.
186. Adam D, Bilodeau C, Sognigbé L, Maillé É, Ruffin M, Brochiero E. CFTR rescue with VX-809 and VX-770 favors the repair of primary airway epithelial cell cultures from patients with class II mutations in the presence of *Pseudomonas aeruginosa* exoproducts. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018;17(6):705-714.
187. Perveen S, Chaudhry MR, AlBabtain S, et al. How Clinically Efficient Are Lumacaftor/Ivacaftor for Cystic Fibrosis Patients: An Updated Literature Review. *Cureus*. Published online December 24, 2020.
188. Nichols DP, Chmiel JF. Inflammation and its genesis in cystic fibrosis: Inflammation in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(S40):S39-S56.

189. Favia M, Gallo C, Guerra L, et al. Treatment of Cystic Fibrosis Patients Homozygous for F508del with Lumacaftor-Ivacaftor (Orkambi®) Restores Defective CFTR Channel Function in Circulating Mononuclear Cells. *IJMS*. 2020;21(7):2398.
190. Kopp BT, Fitch J, Jaramillo L, et al. Whole-blood transcriptomic responses to lumacaftor/ivacaftor therapy in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020;19(2):245-254.
191. Kopp BT, Zhang S, Shrestha C. Influence of CFTR Modulators on Immune Responses in Cystic Fibrosis. *Best of pediatrics*. American Thoracic Society; 2019:A4008-A4008.
192. Chioccioli M, Feriani L, Kotar J, Bratcher PE, Cicuta P. Phenotyping ciliary dynamics and coordination in response to CFTR-modulators in Cystic Fibrosis respiratory epithelial cells. *Nat Commun*. 2019;10(1):1763.
193. Hajj R, Lesimple P, Nawrocki-Raby B, Birembaut P, Puchelle E, Coraux C. Human airway surface epithelial regeneration is delayed and abnormal in cystic fibrosis. *J Pathol*. 2007;211(3):340-350.
194. Sun X, Yi Y, Yan Z, et al. In utero and postnatal VX-770 administration rescues multiorgan disease in a ferret model of cystic fibrosis. *Sci Transl Med*. 2019;11(485):7531.
195. Trimble AT, Donaldson SH. Ivacaftor withdrawal syndrome in cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018;17(2):e13-e1.
196. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(1):65-124.
197. Burgel P-R, Durieu I, Chiron R, et al. Clinical response to lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis according to baseline lung function. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2021;20(2):220-227.
198. Keown K, Brown R, Doherty DF, et al. Airway Inflammation and Host Responses in the Era of CFTR Modulators. *IJMS*. 2020;21(17):6379.
199. Chassagnon G, Martin C, Burgel P-R, et al. An automated computed tomography score for the cystic fibrosis lung. *Eur Radiol*. 2018;28(12):5111-5120.
200. Elborn JS, Ramsey BW, Boyle MP, et al. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(8):617-626.
201. Heltshe SL, Mayer-Hamblett N, Burns JL, et al. Pseudomonas aeruginosa in Cystic Fibrosis Patients With G551D-CFTR Treated With Ivacaftor. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(5):703-712.

202. Frost FJ, Nazareth DS, Charman SC, Winstanley C, Walshaw MJ. Ivacaftor Is Associated with Reduced Lung Infection by Key Cystic Fibrosis Pathogens. A Cohort Study Using National Registry Data. *Annals ATS*. 2019;16(11):1375-1382.
203. Currie AJ, Main ET, Wilson HM, Armstrong-James D, Warris A. CFTR Modulators Dampen Aspergillus-Induced Reactive Oxygen Species Production by Cystic Fibrosis Phagocytes. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:372.
204. Amin R, Dupuis A, Aaron SD, Ratjen F. The Effect of Chronic Infection With *Aspergillus fumigatus* on Lung Function and Hospitalization in Patients With Cystic Fibrosis. *Chest*. 2010;137(1):171-176.
205. Breuer O, Schultz A, Turkovic L, et al. Changing Prevalence of Lower Airway Infections in Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(5):590-599.
206. Hong G, Alby K, Ng SCW, et al. The presence of *Aspergillus fumigatus* is associated with worse respiratory quality of life in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2020;19(1):125-130.
207. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2013-2023.
208. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;394(10212):1940-1948.
209. Giuliano KA, Wachi S, Drew L, et al. Use of a High-Throughput Phenotypic Screening Strategy to Identify Amplifiers, a Novel Pharmacological Class of Small Molecules That Exhibit Functional Synergy with Potentiators and Correctors. *SLAS DISCOVERY: Advancing the Science of Drug Discovery*. 2018;23(2):111-121.
210. Molinski SV, Ahmadi S, Ip W, et al. Orkambi® and amplifier co-therapy improves function from a rare CFTR mutation in gene-edited cells and patient tissue. *EMBO Mol Med*. 2017;9(9):1224-1243.
211. Jain M, Pilewski J, Flume P, et al. WS06-2 Initial results evaluating the add-on effect of the novel CFTR corrector PTI-801 in cystic fibrosis subjects. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2019;18:S10-S11.
212. Gramegna A, Contarini M, Aliberti S, Casciaro R, Blasi F, Castellani C. From Ivacaftor to Triple Combination: A Systematic Review of Efficacy and Safety of CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis. *IJMS*. 2020;21(16):5882.

VI LEXIQUE

- CRCM : Centre ressource compétence mucoviscidose
- IPP : Inhibiteur pompe à proton
- SOID : Syndrome obstruction intestinal distal
- DMO : Densitométrie minérale osseuse
- TIR : trypsine immunoréactive
- PAP : polypeptide d'activation pancréatique
- HAS : Haute Autorité de santé
- SAMS : *S. aureus méticilline sensible*
- SAMR : *S. aureus méticilline résistant*
- MNT : mycobactéries non tuberculeuses
- VEMS : Volume expiratoire maximal seconde
- PKA : Pyruvate kinase A
- AMPc : adénosine monophosphate cyclique
- IMC : Indice de masse corporelle
- TEP : tomographie par émission de positons
- 18F : fluorodésoxyglucose
- TDM : Tomodensitométrie
- TDM-HR : Tomodensitométrie haute résolution
- ARNm : ARN messenger
- TDM-MB : Tomodensitométrie multi-barrette
- MinIP : Projections d'intensité minimale
- DEC : Dose exposition cumulative
- UNSCEAR : Comité Scientifique des Nations Unies
- IR : Reconstruction itérative
- IRM : Imagerie par résonance magnétique

- HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
- DMO : Densitométrie osseuse
- HGPO : Hyperglycémie provoquée orale

RESUME :

INTRODUCTION : La mucoviscidose est la maladie autosomique récessive létale la plus fréquente dans la population occidentale. Elle est due à un dysfonctionnement ou une absence de protéine CFTR. Cela a pour conséquence une anomalie de la clairance mucociliaire, entraînant une morbi-mortalité respiratoire importante. Les traitements de la mucoviscidose, il y a encore quelques années, étaient principalement symptomatiques, avec pour but principal de retarder les complications. Depuis 2012, de nouvelles thérapeutiques ont fait leur apparition. Il s'agit de thérapies protéiniques avec un effet modulateur (correcteur ou potentialisateur) de la protéine CFTR. Le dernier traitement modulateur mis sur le marché est le lumacaftor-ivacaftor (ORKAMBI[®]), commercialisé en 2015. Ce nouveau médicament a permis une amélioration de la fonction respiratoire, une réduction des exacerbations respiratoires et une augmentation de l'IMC. Cependant, les effets cliniques restent modestes et son coût n'est pas négligeable. Il est donc important de poursuivre les études à ce sujet. A notre connaissance, aucune étude n'a utilisé la TDM thoracique pour évaluer ce traitement à ce jour. Notre objectif a donc été d'évaluer l'effet du traitement par lumacaftor-ivacaftor à un an, chez les adolescents atteints de mucoviscidose F508del homozygote grâce à la TDM thoracique.

MATERIEL & METHODE : Notre étude comprend une cohorte de 19 patients, monocentrique, rétrospective réalisée entre le 1^{er} janvier 2016 et le 1^{er} décembre 2020. Les TDM thoraciques avant l'initiation du traitement par lumacaftor-ivacaftor et les TDM thoraciques un an après ont été comparées par deux radiologues, grâce au score de Bhalla modifié. Les données cliniques, fonctionnelles, microbiologiques ont également été recueillies.

RESULTATS : Il a été retrouvé une amélioration significative du score total de Bhalla modifié, ainsi qu'une tendance à la diminution des impactions mucoïdes un an après l'instauration du traitement par lumacaftor-ivacaftor. Le VEMS, la CVF, le DEM 25-75 augmentaient de manière significative, ainsi que le poids et l'IMC. Il a également été constaté une diminution significative des antibiothérapies et des antifongiques per os, ainsi qu'une diminution de *A. fumigatus*. En revanche, il n'a pas été retrouvé de corrélation significative entre score de Bhalla modifié et les autres paramètres étudiés.

CONCLUSION : Le lumacaftor-ivacaftor permet une diminution significative des lésions pulmonaires visualisées à la TDM thoracique à court terme chez les adolescents atteints de mucoviscidose homozygote F508del.

MOTS CLES : Mucoviscidose, lumacaftor-ivacaftor, scanner thoracique, pédiatrie, EFR.