



**HAL**  
open science

## Early lung disease in infants with cystic fibrosis. Diagnostic tools and possible therapeutic pathways.

P. Reix, Stefan Matecki, M. Fayon

### ► To cite this version:

P. Reix, Stefan Matecki, M. Fayon. Early lung disease in infants with cystic fibrosis. Diagnostic tools and possible therapeutic pathways.. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2016, 33 (2), pp.102 - 116. 10.1016/j.rmr.2015.06.017 . hal-01800832

**HAL Id: hal-01800832**

**<https://hal.umontpellier.fr/hal-01800832>**

Submitted on 30 May 2022

**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.

# Atteinte respiratoire précoce chez les nourrissons atteints de mucoviscidose. Outils de diagnostic et pistes pour la prise en charge

*Early lung disease in infants with cystic fibrosis. Diagnostic tools and possible therapeutic pathways*

P. Reix<sup>a,\*</sup>, S. Matecki<sup>b</sup>, M. Fayon<sup>c</sup>

<sup>a</sup> UMR5558, centre de référence de la mucoviscidose, hospices civils de Lyon, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron, France

<sup>b</sup> Unité d'exploration fonctionnelle pédiatrique, Inserm 1046, université de Montpellier I, CHU de Montpellier, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France

<sup>c</sup> Centre de ressources de compétences pédiatriques de la mucoviscidose, centre d'investigation clinique (CIC 0005), hôpital Pellegrin-Enfants, CHU de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France

## MOTS CLÉS

Mucoviscidose ;  
Nourrisson ;  
Scanner ;  
Fonction respiratoire

**Résumé** Longtemps considérée comme cliniquement normale à la naissance, les données actuelles montrent que l'atteinte respiratoire fonctionnelle et structurale s'installe précocement chez les nourrissons atteints de mucoviscidose. Les modèles animaux développés dans les années 2000 ont montré l'étroitesse des voies aériennes dès la naissance, associée à des phénomènes inflammatoires et infectieux. Les données issues des cohortes de nourrissons dépistés pour la mucoviscidose montrent que 25 % d'entre eux, bien qu'asymptomatiques et suivis dans des centres spécialisés, ont des anomalies fonctionnelles respiratoires dès 3 mois de vie. Sur le plan structural, des dilatations des bronches sont retrouvées au même âge chez 28 % des enfants, un trappage aérien chez 68 %. La présence d'élastase des polynucléaires neutrophiles à 3 mois dans le lavage broncho-alvéolaire triple le risque de survenue de dilatations des bronches à 3 ans. Les outils actuellement disponibles (exploration fonctionnelle du nourrisson par technique de la jaquette, mesure de l'inhomogénéité de ventilation par rinçage à l'azote, imagerie par scanner thoracique en volume contrôlé, imagerie par résonance magnétique fonctionnelle)

\* Auteur correspondant. Centre de référence de la mucoviscidose, CRCM pédiatrique, hôpital Femme-Mère-Enfant, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron, France.

Adresse e-mail : [philippe.reix@chu-lyon.fr](mailto:philippe.reix@chu-lyon.fr) (P. Reix).

devraient faciliter, dans un avenir proche, la mise en place d'essais cliniques interventionnels précoces. La place de ces outils en pratique clinique quotidienne et la capacité des interventions précoces à modifier l'histoire de la maladie restent à préciser.

## KEYWORDS

Cystic fibrosis;  
Infant;  
Computed  
tomography;  
Lung function

**Summary** The lungs of infants with cystic fibrosis (CF) have been considered to be normal at birth. However, recent data indicates that this is unlikely to be true in most cases. Animal CF-models developed in the early 2000s have shown that constitutional airway narrowing may be present at birth, and is associated with both functional and structural abnormalities. Longitudinal birth cohort studies have shown that 25% of CF infants followed in specialized centers, while being asymptomatic, showed decreased lung function at 3 months of age. Air trapping was present in 68% and bronchiectasis in 28% of patients at the same age. The presence of neutrophil elastase in the bronchoalveolar lavage at 3 months of age tripled the risk of bronchiectasis at the age of 3 years. Currently available tools such as infant pulmonary function tests (both the jacket and multiple breath washout) as well as high-resolution volume controlled chest-computed tomography or functional magnetic resonance imaging will facilitate early intervention trials in the very near future. The role of such tools for the routine follow-up of patients, and the ability of early therapeutic interventions to alter the natural history of CF-lung disease should soon be established.

Longtemps considérés comme cliniquement normaux à la naissance, les poumons des enfants diagnostiqués dans les suites du dépistage néonatal de la mucoviscidose peuvent présenter, sans le moindre symptôme respiratoire associé, des anomalies fonctionnelles respiratoires et radiologiques identifiables dès le premier trimestre de vie.

Maladie génétique à expression multi-viscérale, la mucoviscidose affecte environ 6000 patients en France. Elle est diagnostiquée chaque année chez 150 à 180 nourrissons environ [1]. En France, les modalités de prise en charge des nourrissons dépistés ont été initialement précisées dans le plan national de soins, s'ajoutant aux recommandations nationales [2], européennes [3] et nord-américaines [4]. Celles-ci insistent sur l'importance de la prise en charge nutritionnelle des nourrissons dépistés, avec la nécessité de récupérer le Z-score du poids de naissance à l'âge de 6 mois [5]. Sur le plan respiratoire, faute de données solides, les recommandations restent vagues et se résument à la mise en place de « toutes les mesures visant à retarder l'apparition de la maladie respiratoire ».

Si certaines études n'ont pas clairement démontré le bénéfice fonctionnel respiratoire à court terme du dépistage néonatal et de la prise en charge précoce [6], bon nombre de données sont rassurantes à cet égard et semblent montrer un bénéfice à moyen [7–10] et à long terme [11].

Malgré cela, persiste la possibilité que certains enfants évoluent rapidement vers un trouble ventilatoire obstructif précoce avec un volume expiré maximal par seconde (VEMS) inférieur à 80% et ce, malgré un suivi dans un Centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM), avec une prise en charge nutritionnelle et respiratoire précoce. À ce titre, les données du registre national

de la mucoviscidose montrent qu'en 2010, à l'âge de 6 ans, 12% environ des enfants issus des premières cohortes de dépistés ont un VEMS inférieur à 80%. En pratique, il n'est pas rare de voir évoluer certains jeunes patients vers des formes sévères précoces, en dépit d'une prise en charge lourde et adaptée. Malgré le dépistage, la mucoviscidose reste une maladie grave [12] et il est désormais urgent de se donner les moyens de mieux évaluer l'atteinte respiratoire, mais surtout d'en améliorer la prise en charge globale [13].

Dans cet article, nous reverrons les données concernant l'atteinte respiratoire précoce en rapportant :

- celles récentes fournies par les modèles animaux développés au début des années 2000 ;
- celles rapportées par les principales études de cohortes de nourrissons dépistés pour la mucoviscidose qui utilisent des techniques d'imagerie et l'exploration fonctionnelle respiratoire spécifiques à cette tranche d'âge. Enfin, nous discuterons les pistes possibles d'amélioration de la prise en charge actuelle des enfants dépistés pour la mucoviscidose.

## Données récentes apportées par les modèles animaux de mucoviscidose

Les modèles animaux développés au cours des années 2000 ont permis d'apporter un éclairage nouveau sur la physiopathologie de l'atteinte respiratoire et les conséquences précoces du dysfonctionnement du gène responsable (*cystic fibrosis conductance transmembran regulator*, CFTR).

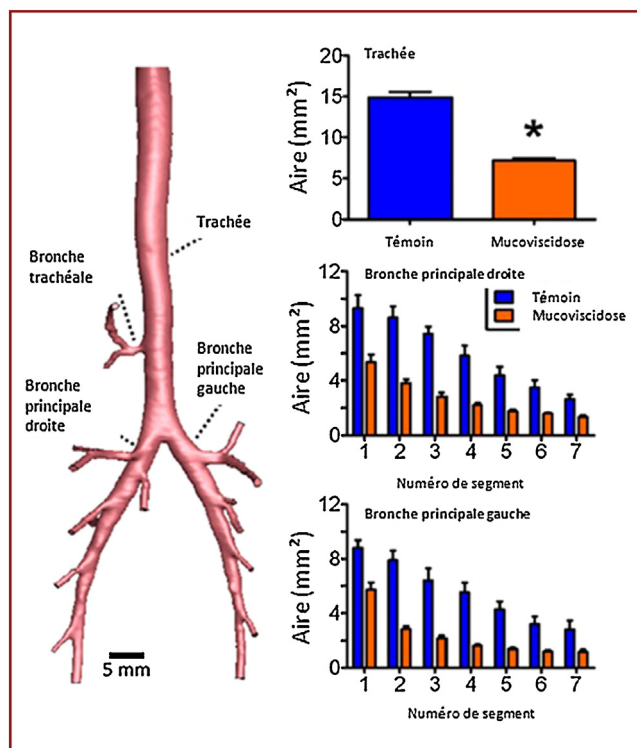
Deux modèles ont été développés à partir du porcelet et du furet qui reproduisent assez fidèlement l'atteinte respiratoire observée chez l'humain ; ce que les modèles antérieurs (murins pour l'essentiel) ne réalisaient que partiellement.

Le modèle porcin est particulièrement intéressant pour appréhender les mécanismes à l'origine de l'atteinte respiratoire précoce. La taille des animaux à la naissance permet par ailleurs la réalisation d'investigations poussées et similaires à celles réalisables chez les nourrissons humains tels que le scanner thoracique ou la fibroscopie avec lavage broncho-alvéolaire (LBA). Ainsi, le modèle porcin a permis de montrer qu'il existait des anomalies constitutionnelles du développement des voies aériennes de gros calibre, mais aussi des anomalies précoces des voies aériennes de plus petit calibre. Il a ainsi été montré que la surface totale des voies aériennes de gros calibre (bronches principales droite et gauche) était réduite dès la naissance d'un facteur de 1,5 par rapport aux porcelets contrôles [14] (Fig. 1). Les scanners réalisés dès la naissance chez des porcelets transgéniques montrent que 75% d'entre eux présentent des lésions de trappage aérique. Cela représente une prévalence 6 fois plus importante de cette anomalie radiologique par rapport aux porcelets non atteints de mucoviscidose [15]. Ainsi, ces données mettent en avant la présence d'une réduction de calibre des voies aériennes inférieures directement liée aux mutations de *CFTR*.

La question du lien entre inflammation et infection, mais surtout de l'antériorité de l'un sur l'autre n'a jamais

trouvé été résolue (revue dans [16]). Le modèle porcin apporte un éclairage nouveau sur ces liens au cours de la mucoviscidose. En effet, dans ce modèle, à la naissance, il n'est pas retrouvé de différence entre les porcelets sains et atteints de mucoviscidose sur le nombre total de cellules dans le LBA notamment sur les taux de polynucléaires neutrophiles [17]. Cela pourrait laisser penser que, dans ce modèle, l'inflammation n'est pas le *primum movens* de l'atteinte respiratoire au cours de la mucoviscidose. Par contre, dès la naissance, alors que le pourcentage de LBA stérile est de 40% chez les animaux non mucoviscidosiques, il n'est que de 10% chez les animaux malades. De plus, la charge bactérienne est d'un log plus élevé chez les animaux atteints de mucoviscidose ; cela du fait de l'altération des capacités de clairance bactérienne [17]. Par ailleurs, la réalisation séquentielle de LBA montre qu'à la différence des porcelets non mucoviscidosiques, les porcelets avec mucoviscidose voient leur concentration et la diversité de la flore bactérienne augmenter rapidement [17] (Fig. 2).

Des données récentes obtenues à partir du modèle porcin apportent également un éclairage nouveau sur les anomalies de la sécrétion du mucus. À l'aide d'une technique utilisant des microdisques insérés dans le mucus, les auteurs identifient des anomalies du détachement du mucus sécrété par les glandes sous-muqueuses [18]. Après stimulation de la sécrétion muqueuse par la métacholine, on constate que celui-ci tend à rester « attaché » à l'orifice des glandes sous-muqueuses, altérant de fait le fonctionnement mucociliaire normal. L'inhibition du transport anionique sur l'épithélium non mucoviscidosique reproduit les mêmes anomalies, ce qui suggère l'implication directe du canal chlorure CFTR [19]. Ces données montrent que cette anomalie de détachement du mucus est une composante primitive majeure de l'atteinte respiratoire au cours de la mucoviscidose. Elle devra nécessairement être prise en considération dans l'abord thérapeutique précoce ultérieur.



**Figure 1.** Illustration de la réduction du calibre des voies aériennes dans le modèle porcin de mucoviscidose. Image de gauche, représentation de l'arbre trachéobronchique porcin. Images de droite (de haut en bas) : réduction de la surface trachéale, de la surface de la bronche principale droite et gauche chez les animaux atteints de mucoviscidose (barre rouge) par rapport aux animaux contrôles (barre bleue).

- Les atteintes pulmonaires au cours de la mucoviscidose portent sur les voies aériennes de gros calibre (baisse de leur surface totale) et de plus petit calibre (avec trappage aérique).
- L'atteinte pulmonaire au cours de la mucoviscidose comporte un double volet, inflammatoire et infectieux.
- Dans le modèle porcin, il apparaît que le *primum movens* de la maladie est infectieux, par altération des capacités de clairance bactérienne.
- Dans ce modèle, la composante primitive de l'atteinte respiratoire est une anomalie de détachement du mucus de l'orifice des glandes sous-muqueuses, avec secondairement altération du fonctionnement mucociliaire normal.

## Données obtenues sur le fœtus humain

Les analyses de poumons issus de fœtus humains atteints de mucoviscidose sont rares. À la différence du modèle porcin, il semble montrer une mise en place précoce, in utero, de

phénomènes inflammatoires dont le mécanisme initiateur n'est pas connu. En effet, des cellules inflammatoires (mastocytes, macrophages) sont retrouvées en quantités plus importantes au niveau des voies aériennes distales des poumons des fœtus atteints de mucoviscidose. Par contre l'analyse immuno-histochimique de l'expression de marqueurs pro- ou anti-inflammatoires tels que l'interleukine (IL) 6, l'IL-8, l'IL10, du TNF et du facteur de transcription NF-B ne diffère pas [20]. Dans une étude réalisée sur les poumons d'un fœtus humain de 24 semaines d'aménorrhée, les auteurs trouvent une surexpression de certains marqueurs inflammatoires tels que ICAM-1, COX-2, Gro ou de la métalloprotéinase MMP-1 [21].

- Il semble exister in utero des phénomènes inflammatoires avec présence de cellules inflammatoires (mastocytes, macrophages) dans les voies aériennes distales :
  - avec surexpression de certains marqueurs inflammatoires comme ICAM-1, COX-2, Gro ou la métalloprotéinase MMP-1,
  - sans modification de l'expression des marqueurs pro- ou anti-inflammatoires suivants : IL-6, IL-8, IL10, du TNF et NFκ-B.

## Données apportées par les études de cohorte des nourrissons dépistés pour la mucoviscidose

La majorité des enfants atteints de mucoviscidose réalise leur première exploration fonctionnelle respiratoire à l'âge de 6 ans. La spirométrie permet de mesurer le VEMS, dont on connaît le manque de sensibilité à évaluer l'atteinte fonctionnelle respiratoire distale. En effet, il n'est pas rare qu'à cet âge le VEMS soit dans les valeurs normales alors qu'il existe une altération des voies aériennes de petit calibre [22]. En pratique clinique, avant l'âge de 6 ans, la surveillance de l'état respiratoire est donc basée essentiellement sur la clinique (l'évaluation des symptômes respiratoires) et sur la surveillance des données microbiologiques. Ainsi, cette période des 6 premières années de vie est communément appelée « période silencieuse » du fait de l'absence habituelle de symptôme malgré l'instauration de phénomènes infectieux et inflammatoires avec des répercussions structurales et fonctionnelles respiratoires précoces [23].

Deux cohortes de nourrissons diagnostiqués par le dépistage néonatal ont été mises en place en Australie (*Australian respiratory early surveillance team for cystic fibrosis* ou AREST-CF) et en Grande-Bretagne (*London cystic fibrosis collaboration* ou LCFC). Dans la première, les nourrissons dépistés bénéficient d'examen réalisés dès le 3<sup>e</sup> mois de vie, puis tous les ans jusqu'à l'âge de 6 ans. Ces examens comportent entre autre la réalisation d'un scanner thoracique en volume contrôlé sous anesthésie générale et d'une fibroscopie bronchique avec recueil du liquide de LBA. Le suivi des nourrissons de la cohorte anglaise comportent essentiellement la réalisation d'explorations fonctionnelles

respiratoires à 3 mois de vie puis tous les ans les deux premières années de vie.

Ces cohortes utilisent des outils d'explorations fonctionnelles respiratoires dont la sensibilité est suffisante pour détecter précocement les anomalies fonctionnelles et structurales pendant la période silencieuse. D'une façon générale, les explorations fonctionnelles respiratoires sont adaptées à l'âge de l'enfant (Tableau 1). Ce sont principalement la technique de rinçage à l'azote en cycles multiples (*multiple breath washout* ou MBW) et la technique dite compression thoracique rapide après insufflation pulmonaire ou technique de la jaquette (*raised volume rapid thoracoabdominal compression* ou RV-RTC) (Fig. 3).

- Avant l'âge de 6 ans, a fortiori chez les très jeunes enfants (<3 ans), la surveillance de l'état respiratoire se fonde essentiellement sur la clinique et sur les données microbiologiques car la mesure du VEMS est peu sensible.
- Au cours de cette période, souvent appelée « période silencieuse », le tableau clinique est pauvre malgré l'existence de phénomènes infectieux et inflammatoires avec des répercussions structurales et fonctionnelles respiratoires précoces.

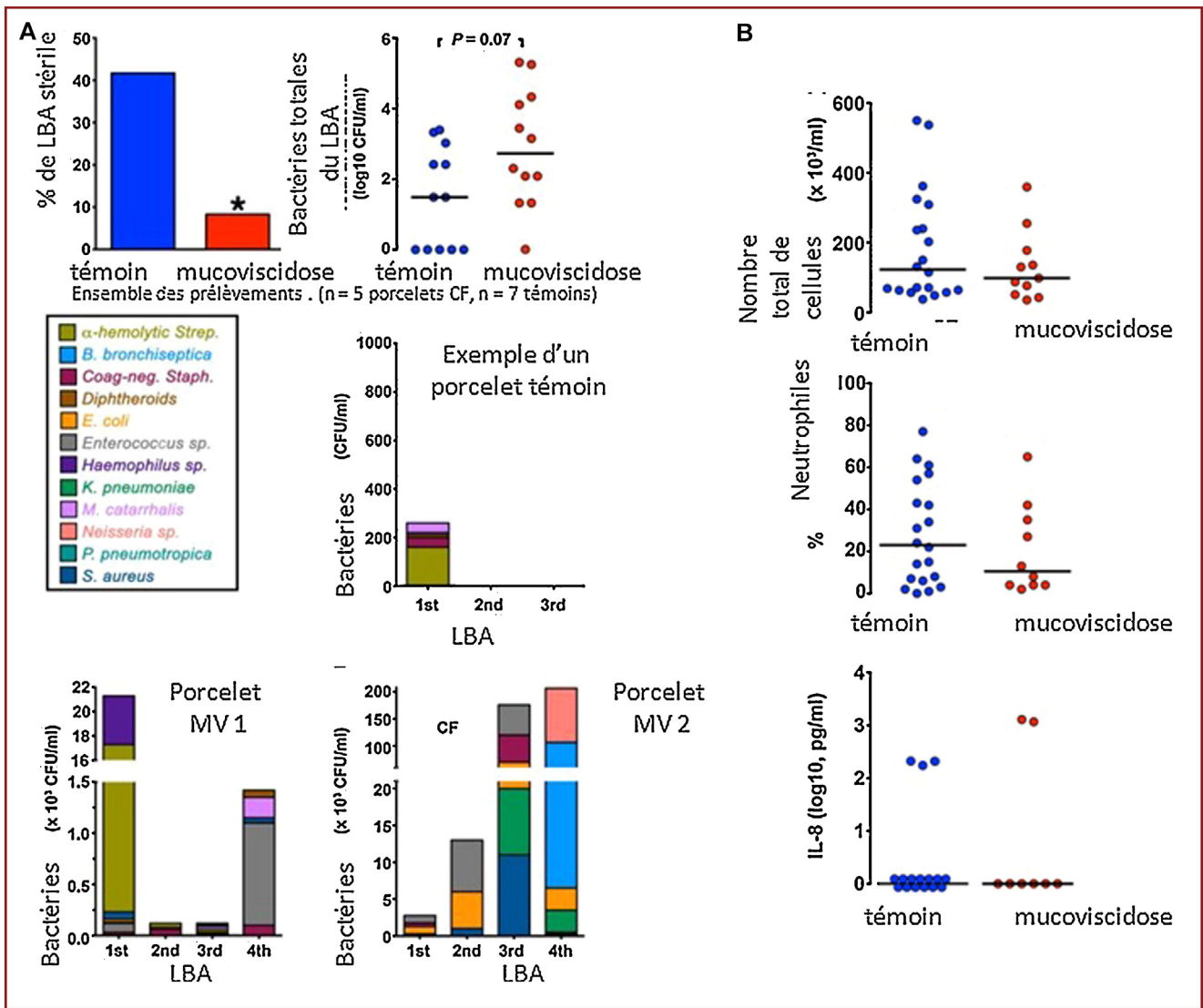
## Données concernant l'évaluation précoce de la fonction respiratoire

### Les données obtenues par la technique de la jaquette

La RV-RTC permet de mesurer avant l'âge de 3 ans des volumes pulmonaires et des débits aériens forcés tels qu'ils pourraient être mesurés lors d'une spirométrie chez un enfant à partir de l'âge de 6 ans. Après sédation par hydrate de chloral, les enfants sont allongés dans la cabine de pléthysmographie, un masque facial permettant de recueillir les données ventilatoires. La technique consiste à insuffler de l'air dans les poumons jusqu'à la capacité vitale forcée puis à comprimer le thorax (application d'une pression thoraco-abdominale extérieure par une jaquette dont les niveaux de pression varient de 6 à 12 kPa) jusqu'à l'obtention d'une limitation du débit expiratoire. Dans ces conditions, les différents débits aériens expiratoires forcés peuvent être mesurés [24].

Ainsi, les données transversales de la cohorte australienne ont montré qu'avant l'âge de 6 mois, le Z-score du volume expiré maximal en une demi-seconde ( $VEM_{0,5}$ ), de la capacité vitale forcée (CVF) et du débit expiratoire maximal à 75% de la CVF (DEM 75%) ne diffère statistiquement pas de celui obtenu chez des nourrissons non mucoviscidiques. Par contre, après l'âge de 6 mois, une différence de plus de 1 point du Z-score du  $VEM_{0,5}$  est observée au détriment des nourrissons avec mucoviscidose [25]. Mais dans cette étude, le nombre d'enfants âgés de moins de 6 mois était faible et le niveau de compression thoracique en dessous de celui conseillé par les recommandations internationales. Ces éléments peuvent expliquer au moins en





**Figure 2.** A. De haut en bas. Comparaison des résultats bactériologiques obtenus sur les lavages broncho-alvéolaires (LBA) chez les porcelets atteints de mucoviscidose (barre et points rouges) et sains (barre et points bleus). Le pourcentage de LBA stériles est 4 fois moins élevé chez les porcelets malades. La quantité de bactéries présentes est d'un log plus élevé chez ces animaux. Exemples de bactéries retrouvées chez des porcelets malades (images du bas) par rapport aux animaux témoins. B. Évaluation des marqueurs inflammatoires (nombre total de cellules, de neutrophiles, taux d'interleukine 8) dans le LBA d'animaux malades (points rouges) ou sains (points bleus).

partie, la discordance avec les résultats d'autres études menées par la suite. En effet, dans la cohorte des nourrissons anglais, 25% des 71 nourrissons inclus ont une valeur anormale du Z-score du VEM<sub>0,5</sub> à la première évaluation réalisée à l'âge de 11 semaines [26] avec une différence de 1 point de Z-score de nourrissons contrôles inclus de façon contemporaine. Que ce soit dans la cohorte anglaise ou australienne, aucune corrélation n'est retrouvée ponctuellement entre les anomalies fonctionnelles respiratoires et les processus infectieux (présence de pathogènes majeurs tels que *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus* dans le LBA) ou inflammatoire local (taux de polynucléaires neutrophiles, taux d'élastase neutrophilique, d'IL-8 dans le LBA) [25]. Lorsque ces nourrissons sont réévalués, les résultats du suivi longitudinal diffèrent entre les deux cohortes. Dans la cohorte australienne, le Z-score du VEM<sub>0,5</sub> diminue graduellement pour passer de -1,4 à la première évaluation

(entre 3 et 4 mois de vie), à -2,3 à l'âge de 1 an et -4,3 à l'âge de 2 ans [27]. Par contre, les nourrissons anglais voient leur fonction respiratoire s'améliorer avec le temps; le Z-score du VEM<sub>0,5</sub> passant de -1,23 à la première évaluation (3 mois de vie en moyenne) à -0,41 à l'âge d'un an [28].

Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces résultats discordants :

- le matériel utilisé pour l'exploration respiratoire n'était pas identique ;
- les normes pour exprimer les résultats étaient différentes ;
- les populations de nourrissons testés, diagnostiqués dans des conditions différentes (dépistage ou diagnostic sur symptômes) ;
- une prise en charge des nourrissons mucoviscidosiques pendant la durée de l'étude différente.

**Tableau 1** Techniques d'explorations fonctionnelles respiratoires disponibles avant l'âge de 6 ans.

Techniques	< 3 ans	De 3 à 6 ans	Paramètre(s) mesuré(s)
Rinçage à l'azote en cycles multiples	X	X	Index de clairance pulmonaire (ICP) <i>Lung clearance index</i> (LCI)
RV-RTC (Jaquette <sup>a</sup> )	X	O	VEM <sub>0,5</sub> , VEM <sub>0,4</sub> , DEM <sub>25-75</sub> , CVF
Spirométrie	O	X	VEM <sub>0,5</sub> , VEMS, CVF, DEM <sub>25-75</sub>
Mesures de résistances	X <sup>b</sup>	X	R <sub>aw</sub> , R <sub>int</sub> , R <sub>occ</sub>
Mesure volumes pulmonaires	X	X	CRF <sub>He</sub> , CRF <sub>pleth</sub>

VEM: volume expiré maximum; VEMS: volume expiré maximum par seconde; VEM<sub>0,5</sub>: volume expiré maximum par 0,5s; VEM<sub>0,4</sub>: volume expiré maximum par 0,4s; CVF: capacité vitale forcée; DEM<sub>25-75</sub>: débit expiratoire médian entre 25 et 75% de la CVF; R<sub>aw</sub>: résistances spécifiques des voies aériennes; R<sub>int</sub>: résistances du système respiratoire mesurées par interruption de débit; R<sub>occ</sub>: résistances du système respiratoire mesurées par oscillations forcées; CRF<sub>He</sub>: capacité résiduelle fonctionnelle mesurée par dilution à l'hélium; CRF<sub>pleth</sub>: capacité résiduelle fonctionnelle mesurée par pléthysmographie.

<sup>a</sup> La technique de la jaquette fait référence à la technique de *raised volume rapid thoracoabdominal compression technique* (RV-RTC) qui consiste à mimer une inspiration profonde par l'application intermittente au moment de l'inspiration d'une pression d'insufflation de 30 cmH<sub>2</sub>O puis à réaliser une expiration forcée par compression thoraco-abdominale rapide grâce à une jaquette.

<sup>b</sup> Seule la mesure des résistances spécifiques des voies aériennes est possible lors de la pléthysmographie de nourrisson.

En conséquence, d'autres études longitudinales, prenant en compte ces facteurs seraient utiles afin de mieux décrire l'évolution de la fonction respiratoire des nourrissons dépistés pour la mucoviscidose et prise en charge dans des centres spécialisés. Ces suivis de cohortes, complexes et coûteuses, devraient notamment permettre d'identifier des biomarqueurs précoces d'évolution grave. Ainsi, dans l'étude australienne, la détection d'élastase des polynucléaires neutrophiles (réponse binaire du type oui ou non) dans le LBA à l'âge de 3 mois est associée à une altération plus importante de la fonction respiratoire de 0,96 Z-score sur le VEM<sub>0,5</sub>. De même, la présence de pathogènes majeurs dans le LBA (*P. aeruginosa* ou *S. aureus*) est associé à un déclin plus rapide de la fonction respiratoire [27], soulignant l'importance de l'éradication bactérienne.

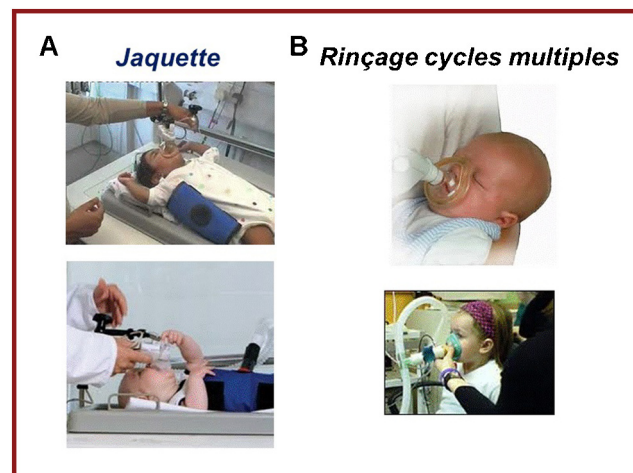
- Des études utilisant la technique de la jaquette ont montré des résultats discordants sur les paramètres fonctionnels respiratoires entre les nourrissons avec ou sans mucoviscidose.
- Dans deux cohortes australienne et britannique, aucune corrélation transversale n'a été retrouvée entre les anomalies fonctionnelles respiratoires et les processus infectieux ou inflammatoires locaux.
- L'élastase des polynucléaires neutrophiles et des pathogènes dans le lavage broncho-alvéolaire constitueraient des biomarqueurs précoces d'évolution sévère.

### Données sur la mesure de l'index de clairance pulmonaire

Seuls les nourrissons de la cohorte britannique ont été évalués par la technique de rinçage à l'azote en cycles multiples (*multiple breath washout*). D'une façon générale, cette technique permet d'évaluer le degré d'inhomogénéité de ventilation grâce à l'utilisation d'un gaz inerte exogène (hexafluorure de soufre ou SF<sub>6</sub>) ou endogène (azote) [29]. En ce sens, cet outil est un bon marqueur de l'atteinte des voies

de petits calibres sièges du processus pathologique initial [22]. Une augmentation de la valeur de l'index de clairance pulmonaire (ICP), défini par une valeur du Z-score de l'ICP en dessus de 1,96 écart-type, témoigne de l'atteinte des voies aériennes distales (au-delà de la 16<sup>e</sup> génération). Une première étude, réalisée avec 71 nourrissons dépistés et ayant inclus 54 nourrissons contrôles, a mis en évidence une valeur anormale du Z-score de l'ICP chez 25% des enfants avec mucoviscidose. Pour le groupe, une différence de Z-score significative de 0,51 entre les enfants sains et malades était également mise en évidence, confirmant l'atteinte précoce des petites voies aériennes (Tableau 2) [26].

Couplé à la mesure contemporaine des débits pulmonaires forcés par RV-RTC, les auteurs montrent que, chez les nourrissons dépistés, les deux techniques repèrent environ 35% de nourrissons avec une fonction respiratoire anormale dès 3 mois de vie [28]. Aucune corrélation entre la valeur du VEM<sub>0,5</sub> et celle de l'index de clairance pulmonaire (*lung clearance index* ou LCI) n'est retrouvée, indiquant que ces



**Figure 3.** Illustrations (A) de la technique de la pléthysmographie corporelle totale pour nourrisson, (B) de la technique de mesure du rinçage à l'azote en cycles multiples (*nitrogen multiple breath washout*).

**Tableau 2** Principaux résultats obtenus dans les deux études de suivi de cohortes de nourrissons dépistés pour la mucoviscidose.

Auteur (Année)	n	Âge (mois)	Valeur du Z-score [ $\Delta$ Z-score/temps]				
			CVF	VEM <sub>0,5</sub>	DEM <sub>25</sub>	DEM <sub>25-75</sub>	ICP
Linnane et al. (2008) [25]	24	< 6	0,22 ± 1,13	-0,06 ± 0,92	-0,09 ± 1,86	[NR]	[NR]
	62	> 6	-0,58 ± 1,12 [-1,35/an] (-0,17/-2,52)	-1,13 ± 1,04 [-0,73/an] (0,06/-1,51)	-1,07 ± 1,14 [-1,3/an] (-0,33/-2,27)	[NR]	[NR]
Pillarisetti et al. (2011) [27]	28	4,6 (3,5-5,4)	-0,8 ± 1,0	-1,4 ± 1,2	-1,3 ± 1,1	[NR]	[NR]
	31	12,7 (11,7-3,8)	-0,9 ± 1,1	-2,4 ± 1,1	-1,6 ± 1,1	[NR]	[NR]
	22	23,7 (23,5-24,9)	-1,7 ± 1,2	-4,3 ± 1,6	-2,6 ± 1,0	[NR]	[NR]
Hoo et al. (2012) [26]	71	2,6 ± 0,5	-0,45 ± 1,07	-1,17 ± 1,2	-0,74 ± 1,19	-1,11 ± 1,38	0,90 ± 1,38
Nguyen (2014) [28]	72	2,6 ± 0,5	-0,5 ± 1,03	-1,23 ± 1,07	-0,76 ± 1,25	[NR]	0,83 ± 1,32
		12 ± 1,2	-0,43 ± 1,16 [0,06/9 mois]	-0,41 ± 1,03 [0,59/9 mois]	-0,09 ± 0,93 [0,63/9 mois]	[NR]	1,05 ± 1,23 [0,24/9 mois]

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type ou moyenne (IC 95 %). n : nombre de sujets ; NR : non rapporté ; CVF : capacité vitale forcée ; VEM<sub>0,5</sub> : volume maximal expiré en une demi-seconde ; DEM<sub>25</sub> : débit expiratoire maximal à 25 % de la CVF (ce paramètre est l'équivalent du FEF<sub>75</sub>) ; DEM<sub>25-75</sub> : débit expiratoire maximal médian entre 25 et 75 % de la CVF ; ICP : index de clairance pulmonaire (ou *lung clearance index*, LCI).



deux techniques mesurent des composantes ventilatoires différentes [26].

Lorsque les tests fonctionnels respiratoires sont répétés dans le temps, les données longitudinales indiquent que 74% des enfants ayant un test anormal à 3 mois gardent une fonction respiratoire anormale à l'âge de 1 an. Sur le plan clinique, ces nourrissons à haut risque d'anomalies fonctionnelles à un an ont plus souvent des manifestations cliniques à type de *wheezing*, une colonisation précoce par *P. aeruginosa* et un retard pondéral [28].

- Les mesures de l'index de clairance pulmonaire ont été effectuées par la technique de rinçage à l'azote en cycle multiple qui permet d'évaluer le degré d'inhomogénéité de ventilation.
- Une augmentation de l'index de clairance pulmonaire a été retrouvée chez des enfants avec mucoviscidose, confirmant l'atteinte précoce des petites voies aériennes.
- Cette technique, couplée à la mesure contemporaine des débits pulmonaires forcés par RV-RTC, permet de détecter environ 35% de nourrissons avec une fonction respiratoire anormale, mais sans qu'il y ait de corrélation entre la valeur du  $VEM_{0,5}$  et celle de l'index de clairance pulmonaire, ces deux techniques mesurant des composantes ventilatoires différentes.
- Au cours de l'évolution, on a constaté que 74% des enfants ayant des tests fonctionnels respiratoires anormaux à 3 mois gardaient une fonction respiratoire anormale à l'âge de 1 an. Chez ces enfants, les manifestations cliniques à type de *wheezing*, la colonisation précoce par *P. aeruginosa* et le retard pondéral sont plus fréquents.

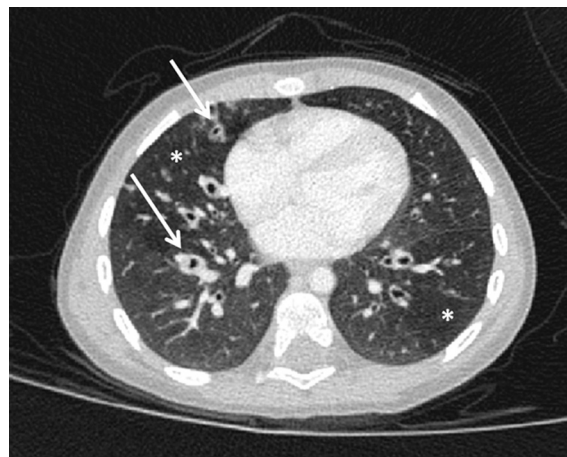
## Données de l'imagerie thoracique

Actuellement, le scanner thoracique en volume contrôlé semble être l'outil le plus adapté à la détection précoce des anomalies structurales, à tel point qu'il est considéré par certains auteurs comme un paramètre d'évaluation principal plus qu'intéressant pour un essai d'intervention thérapeutique précoce [30].

Des données issues du suivi de la cohorte des nourrissons dépistés australiens montrent, qu'indépendamment de la présence de symptômes respiratoires, jusqu'à 43% des enfants âgés de 6 ans ont des bronchectasies au scanner malgré une prise en charge dans des centres de soins dédiés [31].

## Scanner thoracique en volume contrôlé

C'est la technique pour laquelle on dispose du plus de données chez le nourrisson atteint de mucoviscidose (Fig. 4). L'identification d'anomalies telles que dilatations des bronches ou trappage aérique nécessite toutefois la standardisation de l'examen. Le scanner est réalisé en contrôlant le volume pulmonaire des enfants de façon à obtenir de « vrais » clichés expiratoires (nécessaire à la recherche de zone de trappage) et inspiratoires (pour l'identification des dilatations des bronches).



**Figure 4.** Coupe tomographique d'un nourrisson de 18 mois atteint de mucoviscidose présentant une atteinte radiologique sévère. Patient homozygote pour la mutation F508del. Colonisation chronique par *Staphylococcus aureus*. Noter la présence de dilatations des bronches (flèches) et d'un aspect de perfusion en mosaïque (astérisque).

Ce sont les auteurs australiens qui ont le plus développé l'outil. Le scanner thoracique est réalisé sous anesthésie générale, juste avant la réalisation de l'endoscopie bronchique et du LBA. Une fois anesthésiés, les enfants sont intubés et ventilés. Une pression inspiratoire de 20 cmH<sub>2</sub>O est appliquée pour la réalisation des clichés inspiratoires; les clichés expiratoires sont réalisés lors d'une période d'apnée induite par hypocapnie après hyperventilation.

Les résultats obtenus sont éloquentes. En effet, dès l'âge de 3 mois de vie, des anomalies telles que trappage aérique et dilatations des bronches (définies par un ratio diamètre de la bronche/diamètre du vaisseau adjacent > 1) sont retrouvées. Ces anomalies sont identifiées respectivement chez 67% et 29% des enfants [31,32]. Malgré une prise en charge adaptée, le caractère évolutif de ces lésions est avéré. Quatre-vingt-un pour cent des lésions de trappage aérique présentes à 3 mois persistent à 3 ans; 74% des bronchectasies persistent au même âge [32,33]. Ces études ont permis d'identifier des facteurs de risque d'apparition précoce des dilatations des bronches avec notamment :

- les antécédents d'iléus méconial (*odds ratio* 3,16);
- la présence d'élastase des polynucléaires neutrophiles dans le LBA (*odds ratio* 3,02);
- la présence de symptômes respiratoires (*odds ratio* 2,27) [32].

Ainsi la présence d'élastase des polynucléaires neutrophiles semble être un biomarqueur intéressant dans l'évaluation précoce du risque de survenue de dilatations des bronches, mais également une cible thérapeutique potentielle.

L'importance des lésions radiologiques peut être quantifiée, ce qui permet d'envisager leur utilisation comme paramètre d'évaluation d'intervention précoce sur l'atteinte respiratoire. Le score de BRODY 2 est le plus connu [34], mais peu discriminant lorsque les lésions sont peu importantes comme cela est souvent le cas chez les plus jeunes patients [35]. Récemment, un score plus spécifique aux nourrissons

présentant des atteintes légères à modérées a été proposé [36]. Il s'agit du score PRAGMA (Perth Rotterdam Annotated Grid Morphometric Analysis) qui permet par l'intermédiaire d'une analyse semi-automatique de repérer des lésions de trappage aérique et de quantifier les lésions structurales pulmonaires précoces.

Toutefois, le caractère irradiant du scanner thoracique pose question ; en particulier chez l'enfant, connu pour être plus radiosensible. Les résultats récents d'une modélisation du risque de survenue de cancers liés à la répétition des radiations de scanner chez les enfants, montre toutefois que le sur-risque de cancer est principalement associé à l'irradiation naturelle plus qu'à la répétition même des examens [37]. À ce titre, les auteurs rappellent la nécessité de respecter les protocoles d'imagerie « basse dose » visant à réduire au maximum les doses délivrées sans altérer la qualité des images ; notamment en réduisant le nombre de coupes sur les clichés expiratoires [38,39].

- Le scanner thoracique en volume contrôlé est actuellement le meilleur outil pour la détection précoce des anomalies structurales (dilatations des bronches, trappage aérique).
- Ces anomalies sont présentes dès l'âge de 3 mois de vie et sont évolutives malgré une prise en charge adaptée.
- Les facteurs de risque d'apparition précoce des dilatations des bronches sont : les antécédents d'iléus méconial, la présence d'élastase des polynucléaires neutrophiles dans le lavage broncho-alvéolaire et la présence de symptômes respiratoires.
- L'importance des lésions radiologiques peut être quantifiée (score de BRODY ou score PRAGMA, plus spécifique au nourrisson).

## L'imagerie thoracique par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pourrait dans les années à venir être une alternative intéressante au scanner thoracique, en particulier par sa capacité à appréhender à la fois les aspects fonctionnels (ventilation et perfusion) et structuraux.

Sur le plan structural, l'IRM reste toutefois encore loin de fournir des images d'une qualité superposable à celles obtenues avec le scanner, notamment pour ce qui est de la visualisation des lésions de trappage aérique. Toutefois, des lésions telles que les dilatations des bronches, les impactions mucoïdes, les atélectasies, les lésions kystiques peuvent être vues et les scores radiologiques utilisés pour le scanner thoracique transférés à l'IRM [40].

L'utilisation de protocole spécifique utilisant des agents de contraste tel que le gadolinium par voie intraveineuse permet d'évaluer la perfusion régionale (et indirectement la ventilation) de façon très précise. Cette approche a d'ailleurs permis d'évaluer l'impact d'intervention thérapeutique tel que l'administration d'un traitement antibiotique intraveineux chez de jeunes patients présentant une atteinte respiratoire modérée [41]. Dans ces conditions

d'évaluation, des changements importants des paramètres perfusionnels et ventilatoires ont été observés.

De même, l'inhalation d'agent de contraste à base de gaz nobles hyperpolarisés tel que l'Hélium 3 ou le Xénon 129, permettent de mettre en évidence des inhomogénéités ventilatoires chez des sujets peu ou pas symptomatiques et ayant une fonction respiratoire conservée [42]. Il est probable que les progrès de l'IRM, tant sur le plan des appareils que des protocoles d'imagerie, permettent à terme d'envisager leur utilisation pour les évaluations structurales de patients dont l'atteinte respiratoire reste mineure.

- L'imagerie par résonance magnétique est moins performante que le scanner sur le plan structural, mais permet de visualiser les dilatations des bronches, les impactions mucoïdes, les atélectasies et les lésions kystiques. Elle a l'avantage de pouvoir fournir des données fonctionnelles.
- L'évaluation de la perfusion régionale avec le gadolinium et la ventilation avec des gaz hyperpolarisés (Hélium 3 et Xénon 129) permet de mettre en évidence des inhomogénéités ventilatoires chez des sujets peu ou pas symptomatiques et ayant une fonction respiratoire conservée.
- Les progrès de l'imagerie par résonance magnétique, tant sur le plan des appareils que des protocoles d'imagerie, permettront à terme d'envisager leur utilisation l'évaluation structurale de patients dont l'atteinte respiratoire reste mineure.

## Données sur l'évaluation des phénomènes inflammatoires et infectieux

### Données cliniques

Le suivi de cohortes de nourrissons dépistés a particulièrement bien montré que l'installation des anomalies structurales et fonctionnelles était indépendante de l'apparition des symptômes respiratoires. Cette phase présymptomatique (silencieuse) constitue une fenêtre d'intervention thérapeutique étroite au cours de laquelle on pourrait penser pouvoir modifier l'histoire naturelle de la maladie [23].

Ainsi, dans la cohorte australienne : au moment de la réalisation de la première évaluation (âge médian de 3,6 mois), 84% (48/57) des nourrissons étaient asymptomatiques. Malgré cela, 77% avaient des stigmates inflammatoires locaux avec notamment une élévation des taux d'IL-8, du taux de polynucléaires neutrophiles, et, dans 30% des cas, présence d'élastase leucocytaire. Sur le plan infectieux, 21% étaient porteurs de pathogènes avérés tels que *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*. Enfin, un lien direct est établi entre la présence de ces agents infectieux et l'importance des marqueurs inflammatoires [43]. Des données complémentaires indiquent qu'à l'âge de 2 ans, *P. aeruginosa* a été retrouvé au moins une fois chez 25% des enfants dépistés [44].

Sur le plan clinique, à la phase symptomatique se sont principalement les sifflements et les exacerbations qui sont repérés. La survenue d'épisodes de sifflements est plus fréquente chez les nourrissons atteints de mucoviscidose que

chez les autres. En effet, jusqu'à 61 % de ces enfants auront présenté au moins un épisode de sifflement avant l'âge de 6 ans [45]. La survenue de ce symptôme est associée à un retentissement fonctionnel respiratoire à court et moyen termes. À court terme, les nourrissons siffleurs ont une fonction respiratoire plus basse que les non siffleurs [26,28,46]. À moyen terme (6 ans), on retrouve une diminution plus importante du VEMS chez les « anciens » siffleurs [47]. Enfin, les nourrissons siffleurs précoces (ayant présenté des sifflements jusqu'à l'âge de 3 ans mais pas après) et les siffleurs persistants (ayant présenté des sifflements jusqu'à l'âge de 6 ans) ont une réduction importante du VEMS à l'âge de 6 ans [45].

Au cours des premières années de vie, les exacerbations de la bronchite sont le plus souvent viro-induites [48]. Entre 0 et 3 ans, un enfant atteint de mucoviscidose présente en moyenne 3,4 épisodes d'infections des voies aériennes inférieures sur une période de 6 mois (période allant de novembre à mai) avec une durée moyenne des symptômes de 22 jours. En extrapolant, on peut évaluer à 180 jours environ sur une année, la durée cumulée de présence de symptômes respiratoires d'exacerbations. Toutefois, la définition précise de l'exacerbation dans la tranche d'âge de 0 à 6 ans reste complexe et non consensuelle car elle ne recouvre pas les critères habituellement observés chez les adultes [49]. Il a été récemment montré que la définition de l'exacerbation basée sur la description de symptômes observés chez des sujets plus âgés n'était pas adaptée, notamment du fait de l'insuffisance du critère « perte de poids » [50]. D'autres définitions existent, certaines prenant en compte l'exacerbation comme toute modification de l'état respiratoire de base nécessitant la mise en route d'un traitement antibiotique. Malgré ces insuffisances, elle est la définition la plus pragmatique. Dans ces conditions, des auteurs australiens montrent qu'en moyenne, dans la tranche d'âge de 0 à 5 ans, 3,66 exacerbations/personne/année sont répertoriées [51]. Ces auteurs montrent par ailleurs que le nombre d'exacerbations au cours des deux premières années est corrélé à la fonction respiratoire à l'âge de 5 ans.

- Il n'existe pas de corrélation entre les anomalies pulmonaires structurelles et fonctionnelles et la symptomatologie au cours de la mucoviscidose.
- La mucoviscidose évolue d'une phase silencieuse présymptomatique mais avec des stigmates inflammatoires locaux et des atteintes infectieuses à une phase symptomatique, le plus souvent à type de sifflements et d'exacerbations.
- La persistance de sifflements est corrélée à l'atteinte fonctionnelle respiratoire.
- La définition de l'exacerbation est mal codifiée chez l'enfant et on retient généralement comme définition toute modification de l'état respiratoire de base nécessitant la mise en route d'un traitement antibiotique.
- Le nombre d'exacerbations au cours des deux premières années est corrélé à la fonction respiratoire à l'âge de 5 ans.

## Intérêt de la caractérisation de l'atteinte respiratoire précoce pour la prise en charge des nourrissons dépistés

L'ensemble de ces données expérimentales et cliniques souligne la précocité mais aussi les insuffisances de la prise en charge actuelle de l'atteinte respiratoire chez ces nourrissons. De nouvelles stratégies thérapeutiques doivent être envisagées, et cela de façon urgente [13].

### Implication pour le suivi clinique

La question posée en clinique est de savoir si ces explorations fonctionnelles, radiologiques et endoscopiques doivent être intégrées dans le suivi habituel des nourrissons atteints de mucoviscidose. Si certaines de ces techniques ont un profil de sécurité acceptable (réalisation d'une exploration fonctionnelle respiratoire sous sédation par hydrate de chloral), d'autres ne sont pas dénuées de risque (scanner thoracique sous anesthésie générale, endoscopie bronchique et LBA). La réponse à la question de l'utilisation en routine de ces examens n'est évidemment pas simple et soulève elle-même d'autres interrogations. Quel(s) objectif(s) a le clinicien ? Quels résultats l'inciteront à modifier sa prise en charge ? A-t-on actuellement à disposition pour ces enfants les outils thérapeutiques susceptibles de modifier avec certitude l'histoire de la maladie respiratoire au cours de la mucoviscidose ? En l'état actuel de nos connaissances, nous ne disposons de quasiment aucune réponse à ces interrogations.

Pour ce qui est de l'objectif du clinicien, il est évidemment de repérer le plus tôt possible les nourrissons à risque d'évolution clinique péjorative. En cela, les résultats des cohortes londoniennes et australiennes montrent bien que dès l'âge de 3 mois la plupart des nourrissons ayant déjà des anomalies fonctionnelles précoces les conservent à l'âge d'un an [28]. Pour ce qui est de la prise en charge, la plupart des traitements utilisés en routine après l'âge de 6 ans, n'a pas fait l'objet d'essais thérapeutiques validant leur intérêt avant cet âge à l'exception de rares essais d'interventions thérapeutiques précoces qui ont été ou sont actuellement en cours (voir plus loin).

### Implication pour la recherche clinique

Les outils nécessaires à l'évaluation des thérapeutiques d'intérêt potentiel chez les jeunes enfants (avant l'âge de 6 ans) sont disponibles. Plus que concurrentiels, ces outils doivent d'ailleurs être perçus comme apportant des informations complémentaires [52]. La communauté scientifique est désormais prête à réaliser les premiers essais d'interventions thérapeutiques précoces (avant 6 ans). De la même façon les parents sont prêts à faire participer leurs enfants à ces essais cliniques dès leur plus jeune âge [53]. L'un des enjeux majeurs de ces prochaines années va être de réaliser ces essais cliniques de phase III en testant les traitements symptomatiques actuellement disponibles et ceux en cours d'évaluation (molécules correctrices et activatrices notamment) [54]. On ne dispose actuellement que de très

peu de données sur l'utilisation des correcteurs avant l'âge de 6 ans. Les résultats de l'essai KIWI (étude de phase II de sécurité et de pharmacocinétique, NCT01705145) montrent toutefois un bon profil de sécurité au terme des 24 semaines d'administration en ouvert de VX 770 chez de 37 patients âgés de 2 à 5 ans porteurs d'au moins une mutation de classe III G551D [55]. On retrouve par ailleurs une amélioration de certains paramètres cliniques (prise de poids) et des résultats de pharmacocinétiques proches de ceux obtenus chez les adultes.

- Il existe un décalage entre la précocité des atteintes structurelles et fonctionnelles respiratoires et la mise en œuvre d'un traitement; le problème qui en découle est celui du rapport bénéfices/risques.
- Pour les bénéfices, on ne dispose actuellement d'aucune thérapeutique susceptible de modifier avec certitude l'histoire de la maladie respiratoire.
- Pour les risques, si certaines explorations ont un profil de sécurité acceptable (exploration fonctionnelle respiratoire sous sédation par hydrate de chloral), d'autres ne sont pas dénuées de risque (scanner thoracique sous anesthésie générale, endoscopie bronchique et LBA).
- La prise en charge doit être précoce, dès l'apparition des anomalies fonctionnelles, mais l'intérêt de la plupart des traitements utilisés en routine après l'âge de 6 ans, n'est pas déterminé avant cet âge.
- Plusieurs essais d'intervention thérapeutique précoce (avant 6 ans) sont en cours et l'enjeu actuel est de réaliser des essais cliniques de phase III testant les traitements symptomatiques actuellement disponibles et ceux en cours d'évaluation (molécules correctrices et activatrices notamment).

## Comment améliorer la prise en charge dans les centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose ? Perspectives et essais cliniques en cours chez les moins de 6 ans

Les pistes à explorer pour l'amélioration de la prise en charge respiratoire sont nombreuses (Fig. 5). Sur le versant nutritionnel, l'objectif est de maintenir une croissance pondérale régulière. Chez le nourrisson dépisté et insuffisant pancréatique (ce qui est le cas 8 à 9 fois sur 10), le rattrapage du Z-score du poids de naissance avant l'âge de 2 ans est positivement corrélé à l'état nutritionnel entre 2 et 6 ans et l'état respiratoire à l'âge de 6 ans [5]. Ainsi, les recommandations émanant de la Cystic Fibrosis Foundation sont d'abord assurer le rattrapage du percentile du poids de naissance avant l'âge de 6 mois, puis d'arriver à l'âge de 2 ans avec un poids idéal pour la taille au 50<sup>e</sup> percentile [56]. L'éducation thérapeutique de ces jeunes patients et de leurs familles est également importante, et doit être, autant que possible organisé dans les CRCM.

Sur le versant respiratoire, les recommandations actuelles sont de mettre en œuvre les actions visant à maintenir un bon état respiratoire. La réalisation de séances de drainage bronchique, y compris chez le nourrisson asymptomatique, bien que non validée par les données de la science, relève du bon sens clinique. Les différentes recommandations sur la prise en charge des nourrissons dépistés, qu'elles soient nationales ou internationales (européennes, australiennes, nord-américaines) insistent sur l'absolue nécessité de la réalisation régulière de séances de drainage bronchique, y compris chez les nourrissons asymptomatiques. Dans la mesure du possible et lorsque l'âge le permet, les enfants, même jeunes, doivent être incités à avoir une activité physique régulière. La fréquence et l'impact important des infections virales chez les jeunes enfants, incitent à des recommandations d'ordre général (lavage des mains, fréquentation des lieux publics, modes de garde...) et spécifiques (vaccination antigrippale dès l'âge de 6 mois). L'utilisation du palivizumab chez les nourrissons atteints de mucoviscidose ne doit pas être systématique. D'après les recommandations récentes de l'Académie américaine de pédiatrie, les nourrissons mucoviscidosiques dénutris ou présentant des symptômes respiratoires sont « éligibles » à l'immunoprophylaxie passive au cours de la première année de leur vie [57]. Notons qu'en France, cette biothérapie n'a pas l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'intérêt de l'utilisation des traitements symptomatiques (à visée anti-inflammatoire, anti-infectieuse, d'aide au drainage bronchique) et des thérapies protéiques reste très nettement sous-évalué avant l'âge de 6 ans et sont autant de pistes à explorer.

Au moment de la rédaction de cet article, seul un essai clinique randomisé d'administration de sérum salé hypertonique à 7% (SSH7) a été effectué chez des enfants dépistés et âgés de moins de 5 ans à l'inclusion. Il s'agit de l'essai ISIS (*infant study of inhaled saline in cystic fibrosis*). L'administration de SSH7 à des enfants âgés de 6 mois à 5 ans deux fois par jour pendant 48 semaines, comparée à des nébulisations de sérum physiologique, ne permet pas de réduire de façon significative la fréquence des exacerbations [58]. Les critères secondaires (poids, taille, saturation en oxygène, symptômes respiratoires) ne sont pas modifiés non plus. Par contre, cette étude met en évidence un gain modeste, mais statistiquement significatif de 38 mL sur le VEM<sub>0,5</sub>. Une étude menée dans un sous-groupe de patients ayant réalisé une mesure de l'ICP, montre que la différence de Z-score entre les groupes est de 2,01 (IC 95% : -0,4-2,02,  $p=0,025$ ) au bénéfice des enfants recevant le SSH7 [59]. Pour ces deux études, la pertinence clinique du bénéfice fonctionnel respiratoire reste à préciser. Au-delà de cette interrogation, le SSH7 pourrait être capable de ralentir le déclin de la fonction respiratoire.

L'utilisation de dornase humaine recombinante (dornase alpha, Pulmozyme®) n'a été utilisée que dans un essai ouvert en *cross-over* chez 8 nourrissons âgés en moyenne de 1 an et demi. Alors que le score des symptômes respiratoires n'était pas modifié par les nébulisations de dornase alpha pendant leurs 15 jours d'administration, une amélioration de 72 mL du VEM<sub>0,5</sub> était notée [60]. Là encore, la signification clinique d'une telle amélioration est difficile à déterminer. Dans un dernier essai, chez 12 enfants de moins



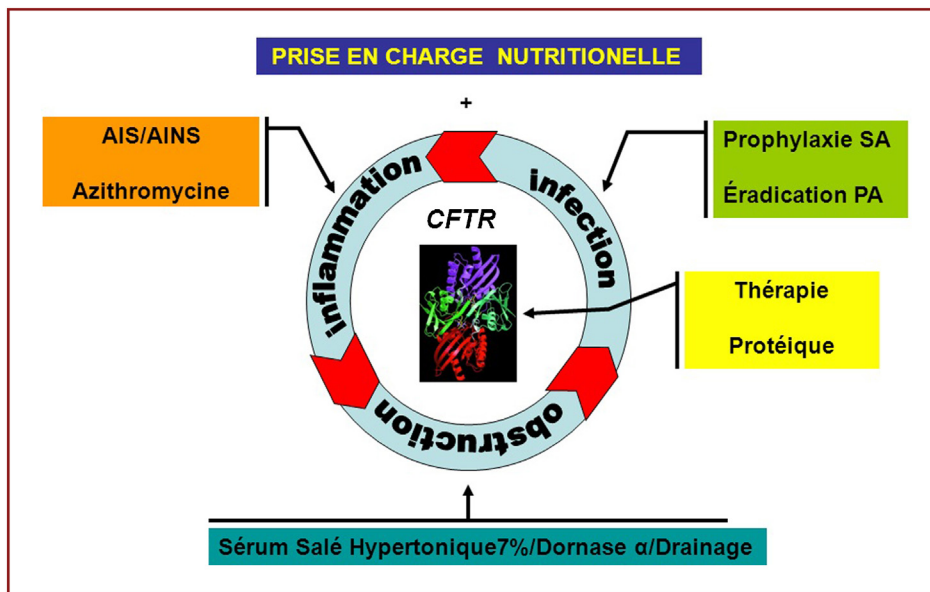


Figure 5. Voies potentielles de prise en charge précoce de l'atteinte respiratoire au cours de la mucoviscidose.

de 5 ans, l'administration pendant 100 jours, en aveugle et contre un placebo, de dornase alpha est à l'origine d'une diminution du score de sévérité radiologique, d'une amélioration du score des symptômes respiratoires et de celui de la qualité de vie des enfants [61]. Cette molécule pourrait présenter un intérêt potentiel qu'il conviendrait d'évaluer.

Primitive ou secondaire, l'inflammation joue un rôle délétère incontestable dans l'atteinte respiratoire liée à la mucoviscidose. À ce titre, l'utilisation de molécules anti-inflammatoires telles que l'azithromycine pourrait s'avérer être une approche thérapeutique précoce intéressante en termes de prévention de l'apparition des lésions structurales telles que les dilatations des bronches. Un essai clinique de phase III randomisé, en double insu et contrôlé contre un placebo, est actuellement en cours chez 130 nourrissons atteints de mucoviscidose qui évalue l'intérêt de l'administration précoce d'azithromycine dans la prévention de l'apparition des dilatations des bronches à l'âge de 3 ans (essai COMBAT CF; NCT01270074). Les enfants, inclus de l'âge de 6 semaines à 6 mois, reçoivent de l'azithromycine (10 mg/kg/j 3 fois par semaine) ou le placebo jusqu'à l'âge de 3 ans, avec une évaluation poussée (LBA et scanner thoracique) à l'inclusion, à 12 mois et à 3 ans. Les premiers résultats de cet essai devraient être communiqués au cours de l'année 2017.

Pour finir, on attend beaucoup des thérapies de réparation protéique de CFTR dont le bénéfice clinique spectaculaire a pu être démontré avec l'ivacaftor (Kalydeco®) chez certains patients porteurs de mutations de classe III (mutations à l'origine d'une anomalie de la régulation de l'ouverture du canal chlorures CFTR) [62]. De nombreux autres essais sont en cours chez les patients de plus de 6 ans ciblant des mutations d'autres classes. Il est intéressant de noter que ces traitements ont un bénéfice clinique et fonctionnel respiratoire y compris chez des enfants dont

la fonction respiratoire est conservée [63] ce qui souligne, si cela était nécessaire, l'importance d'une initiation précoce de ces molécules. Actuellement, aucun essai clinique utilisant ces « nouvelles molécules » n'est en cours chez les moins de 6 ans, à l'exception d'un essai de phase II (voir précédemment).

- L'amélioration de la prise en charge de la mucoviscidose s'oriente vers plusieurs pistes :
  - prise en charge nutritionnelle, en tentant de maintenir une croissance pondérale régulière,
  - prise en charge respiratoire, en particulier drainage bronchique et activité physique régulière,
  - prévention des infections, notamment virales (lavage des mains, fréquentation des lieux publics, modes de garde, vaccination antigrippale dès l'âge de 6 mois, éventuellement administration de palivizumab non systématique chez les nourrissons).
- Plusieurs essais sont en cours ou restent à compléter :
  - sérum salé hypertonique à 7% : essai ISIS qui évalue l'emploi de qui a permis un gain modeste mais significatif du  $VEM_{0,5}$  et pourrait ralentir le déclin de la fonction respiratoire,
  - dornase humaine recombinante : a amélioré le  $VEM_{0,5}$ , pourrait diminuer le score de sévérité radiologique et améliorer le score des symptômes respiratoires et la qualité de vie des enfants,
  - emploi de molécules anti-inflammatoires telles que l'azithromycine,
  - thérapies ciblant les mutations responsables de la mucoviscidose (ivacaftor par exemple).



## Conclusion

Longtemps considérés comme cliniquement normaux à la naissance, les données fonctionnelles et radiologiques montrent que l'installation des phénomènes inflammatoires et infectieux sont précoces et à l'origine de répercussions fonctionnelles et radiologiques chez des nourrissons dépistés et asymptomatiques. Ces données, collectées chez des nourrissons suivis dans des centres de soins dédiés, montrent que la prise en charge actuelle est insuffisante à prévenir efficacement ces complications. À l'ère du dépistage, il est maintenant urgent de voir s'instaurer des essais thérapeutiques dès le plus jeune âge, ce d'autant que les outils sont validés et les familles prêtes. Ces essais ne doivent pas seulement concerner les correcteurs et les activateurs, mais aussi valider l'intérêt des traitements plus anciens. La réalisation et la validation des interventions respiratoires précoces devraient constituer l'un des prochains tournants importants de la longue histoire de la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose.

### Points essentiels

- Les atteintes pulmonaires sont très précoces au cours de la mucoviscidose, comportant un double volet inflammatoire et infectieux et des répercussions structurales et fonctionnelles respiratoires précoces, dès les trois premiers mois de vie, malgré l'absence de symptômes cliniques.
- Les atteintes portent sur les voies aériennes de gros calibre et les voies aériennes distales.
- Chez les nourrissons atteints de mucoviscidose, il n'existe pas toujours de façon évidente une corrélation transversale entre les anomalies fonctionnelles respiratoires et les processus infectieux ou inflammatoires locaux.
- Le scanner thoracique en volume contrôlé, qui permet la détection des dilatations des bronches ou du trappage aérique, est actuellement le meilleur outil pour la détection précoce des anomalies structurales, supérieur à l'imagerie par résonance magnétique, mais il faut tenir compte de l'irradiation qu'il suppose.
- La prise en charge actuelle des enfants dépistés pour la mucoviscidose (nutritionnelle, respiratoire et anti-infectieuse) est insuffisante et il est urgent de voir s'instaurer des essais thérapeutiques dès le plus jeune âge.
- Des essais doivent porter sur les thérapeutiques modernes mais doivent aussi valider l'intérêt des traitements plus anciens.

## Remerciements

Les auteurs remercient Lydie Lemonnier et Marie Sponga du Registre français de la mucoviscidose pour leur avoir fourni les données de fonction respiratoire des enfants suivis dans les Centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Registre français de la mucoviscidose. Bilan des données 2012. Vaincre la mucoviscidose et INED; 2014.
- [2] Sermet-Gaudelus I, Couderc L, Vrielynck S, et al. Recommandations nationales pour la prise en charge du nourrisson dépisté atteint de mucoviscidose. Consensus de la fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose. *Arch Pediatr* 2014;21:654–62.
- [3] Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2010;9:323–9.
- [4] Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, et al. Cystic fibrosis foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;155:S73–93.
- [5] Lai HJ, Shoff SM, Farrell PM. Recovery of birth weight z score within 2 years of diagnosis is positively associated with pulmonary status at 6 years of age in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2009;123:714–22.
- [6] Tluczek A, Becker T, Laxova A, et al. Relationships among health-related quality of life, pulmonary health, and newborn screening for cystic fibrosis. *Chest* 2011;140:170–7.
- [7] Rosenfeld M, Emerson J, McNamara S, et al. Baseline characteristics and factors associated with nutritional and pulmonary status at enrolment in the cystic fibrosis EPIC observational cohort. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:934–44.
- [8] Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005;147:S37–41.
- [9] McKay KO, Waters DL, Gaskin KJ. The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in new South Wales. *J Pediatr* 2005;147:S47–50.
- [10] VanDevanter DR, Pasta DJ, Konstan MW. Improvements in lung function and height among cohorts of 6-year-olds with cystic fibrosis from 1994 to 2012. *J Pediatr* 2014;165:1091–7.
- [11] Dijk FN, McKay K, Barzi F, et al. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child* 2011;96:1118–23.
- [12] Bellon G, Reix P. Mucoviscidose : malgré les progrès, une maladie grave. *Rev Prat* 2011;61:91–2.
- [13] Reix P, Bellon G. Mucoviscidose, les stratégies actuelles ne préviennent pas l'atteinte respiratoire : il faut intervenir plus tôt chez les nourrissons dépistés ! *Arch Pediatr* 2011;18:125–7.
- [14] Meyerholz DK, Stoltz DA, Namati E, et al. Loss of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function produces abnormalities in tracheal development in neonatal pigs and young children. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1251–61.
- [15] Adam RJ, Michalski AS, Bauer C, et al. Air trapping and airflow obstruction in newborn cystic fibrosis piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1434–41.
- [16] Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* 2013;1:148–57.
- [17] Stoltz DA, Meyerholz DK, Pezzulo AA, et al. Cystic fibrosis pigs develop lung disease and exhibit defective bacterial eradication at birth. *Sci Transl Med* 2010;2:29–31.
- [18] Hoegger MJ, Awadalla M, Namati E, et al. Assessing mucociliary transport of single particles in vivo shows variable speed and preference for the ventral trachea in newborn pigs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:2355–60.

- [19] Hoegger MJ, Fischer AJ, McMenimen JD, et al. Cystic fibrosis. Impaired mucus detachment disrupts mucociliary transport in a piglet model of cystic fibrosis. *Science* 2014;345:818–22.
- [20] Hubeau C, Puchelle E, Gaillard D. Distinct pattern of immune cell population in the lung of human fetuses with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:524–9.
- [21] Verhaeghe C, Delbecq K, de Leval L, et al. Early inflammation in the airways of a cystic fibrosis foetus. *J Cyst Fibros* 2007;6:304–8.
- [22] Tiddens HA, Donaldson SH, Rosenfeld M, et al. Cystic fibrosis lung disease starts in the small airways: can we treat it more effectively? *Pediatr Pulmonol* 2010;45:107–17.
- [23] Pittman JE, Cutting G, Davis SD, et al. Cystic fibrosis: NHLBI workshop on the primary prevention of chronic lung diseases. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:161–8.
- [24] Amsallem F, Gauthier R, Ramonotxo M, et al. EFR du nourrisson: le point sur les valeurs normales. *Rev Mal Respir* 2008;25:405–32.
- [25] Linnane BM, Hall GL, Nolan G, et al. Lung function in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1238–44.
- [26] Hoo AF, Thia LP, Nguyen TT, et al. Lung function is abnormal in 3-month-old infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Thorax* 2012;67:874–81.
- [27] Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:75–81.
- [28] Nguyen TT, Thia LP, Hoo AF, et al. Evolution of lung function during the first year of life in newborn screened cystic fibrosis infants. *Thorax* 2014;69:910–7.
- [29] Gustafsson PM. Inert gas washout in preschool children. *Paediatr Respir Rev* 2005;6:239–45.
- [30] Tiddens HA, de Jong PA. Imaging and clinical trials in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:343–6.
- [31] Stick SM, Brennan S, Murray C, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr* 2009;155:623–8.
- [32] Sly PD, Gangell CL, Chen L, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2013;368:1963–70.
- [33] Mott LS, Park J, Murray CP, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax* 2012;67:509–16.
- [34] Brody AS, Kosorok MR, Li Z, et al. Reproducibility of a scoring system for computed tomography scanning in cystic fibrosis. *J Thorac Imaging* 2006;21:14–21.
- [35] Thia LP, Calder A, Stocks J, et al. Is chest CT useful in newborn screened infants with cystic fibrosis at 1 year of age? *Thorax* 2014;69:320–7.
- [36] Rosenow T, Tiddens HA, Oudraad M, et al. PRAGMA: further support for use as a quantitative CT outcome measure. *Pediatr Pulmonol* 2014;38:A295.
- [37] Kuo W, Ciet P, Tiddens HA, et al. Monitoring cystic fibrosis lung disease by computed tomography. Radiation risk in perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1328–36.
- [38] 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;253:223–9.
- [39] O'Connor OJ, Vandeleur M, McGarrigle AM, et al. Development of low-dose protocols for thin-section CT assessment of cystic fibrosis in pediatric patients. *Radiology* 2010;257:820–9.
- [40] Sileo C, Corvol H, Boelle PY, et al. HRCT and MRI of the lung in children with cystic fibrosis: comparison of different scoring systems. *J Cyst Fibros* 2014;13:198–204.
- [41] Wielputz 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;189:956–65.
- [42] Bannier E, Cieslar K, Mosbah K, et al. Hyperpolarized <sup>3</sup>He MR for sensitive imaging of ventilation function and treatment efficiency in young cystic fibrosis patients with normal lung function. *Radiology* 2010;255:225–32.
- [43] Sly PD, Brennan S, Gangell C, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:146–52.
- [44] Wainwright CE, Vidmar S, Armstrong DS, et al. Effect of bronchoalveolar lavage-directed therapy on *Pseudomonas aeruginosa* infection and structural lung injury in children with cystic fibrosis: a randomized trial. *JAMA* 2011;306:163–71.
- [45] Ren CL, Konstan MW, Rosenfeld M, et al. Early childhood wheezing is associated with lower lung function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:745–50.
- [46] Ranganathan SC, Bush A, Dezateaux C, et al. Relative ability of full and partial forced expiratory maneuvers to identify diminished airway function in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1350–7.
- [47] Kozłowska WJ, Wade A, Wade A, et al. Lung function from infancy to the preschool years after clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:42–9.
- [48] van Ewijk BE, van der Zalm MM, Wolfs TF, et al. Prevalence and impact of respiratory viral infections in young children with cystic fibrosis: prospective cohort study. *Pediatrics* 2008;122:1171–6.
- [49] Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:637–42.
- [50] Anstead M, Saiman L, Mayer-Hamblett N, et al. Pulmonary exacerbations in CF patients with early lung disease. *J Cyst Fibros* 2014;13:74–9.
- [51] Byrnes CA, Vidmar S, Cheney JL, et al. Prospective evaluation of respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of age. *Thorax* 2013;68:643–51.
- [52] Stick S, Tiddens H, Aurora P, et al. Early intervention studies in infants and preschool children with cystic fibrosis: are we ready? *Eur Respir J* 2013;42:527–38.
- [53] Chudleigh J, Hoo AF, Ahmed D, et al. Positive parental attitudes to participating in research involving newborn screened infants with CF. *J Cyst Fibros* 2013;12:234–40.
- [54] Durupt S, Nove Josserand R, Durieu I. Actualité thérapeutique dans la mucoviscidose. *Rev Med Interne* 2014;35:388–92.
- [55] Davies J, Robertson S, Green Y, et al. An open-label study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2 to 5 years with CF and a CFTR gating mutation: the kiwi study. *Pediatr Pulmonol* 2014;38:A286.
- [56] Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008;108:832–9.
- [57] Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus, infection. *Pediatrics* 2014;134:e620–38.
- [58] Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, et al. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:2269–77.
- [59] Subbarao P, Stanojevic S, Brown M, et al. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis. A pilot study using inhaled hypertonic saline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:456–60.

- [60] Berge MT, Wiel E, Tiddens HA, et al. DNase in stable cystic fibrosis infants: a pilot study. *J Cyst Fibros* 2003;2:183–8.
- [61] Nasr SZ, Kuhns LR, Brown RW, et al. Use of computerized tomography and chest x-rays in evaluating efficacy of aerosolized recombinant human DNase in cystic fibrosis patients younger than age 5 years: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:377–82.
- [62] 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;365:1663–72.
- [63] Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1219–25.