



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évolution de l'atteinte rhinosinusienne dans la mucoviscidose  
traitée par la trithérapie Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor**

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2023 à 16h00  
au Pôle Formation  
par **Apolline JOLY**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Pierre FAYOUX**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Olivier LE ROUZIC**

**Madame le Docteur Nathalie WIZLA**

**Monsieur le Docteur Thibault VANDERHAEGEN**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Professeur Geoffrey MORTUAIRE**

---

## **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

## Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| Table des figures et des tableaux .....  | 5         |
| Liste des abréviations .....   | 7         |
| I. Introduction .....  | 8         |
| <b>1. Physiopathologie</b> .....   | <b>8</b>  |
| <b>2. Atteintes cliniques</b> .....  | <b>10</b> |
| <b>3. Atteinte ORL</b> .....   | <b>10</b> |
| a. Symptômes .....   | 11        |
| b. Endoscopie .....  | 12        |
| c. Aspect scanographique .....   | 13        |
| d. Prise en charge thérapeutique des rhinosinusites chroniques dans la mucoviscidose ..... | 13        |
| <b>4. Modulateurs de la protéine CFTR</b> .....  | <b>15</b> |
| <b>5. Objectifs</b> .....  | <b>17</b> |
| II. Matériel et méthode .....  | 18        |
| <b>1. Schéma de l'étude</b> .....  | <b>18</b> |
| <b>2. Critères d'inclusion et d'exclusion</b> .....  | <b>18</b> |
| <b>3. Variables étudiées</b> .....   | <b>19</b> |
| a. Données démographiques.....   | 19        |
| b. Données rhinologiques .....   | 19        |
| <b>4. Analyse statistique</b> .....  | <b>22</b> |
| III. Résultats .....   | 23        |
| <b>1. Diagramme de flux</b> .....  | <b>23</b> |
| <b>2. Description de la population</b> .....   | <b>23</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>3. Description du profil clinique avant introduction de l'ETI .....</b>   | <b>25</b> |
| a. Population pédiatrique .....  | 25        |
| b. Population adulte .....   | 26        |
| <b>4. Critère de jugement principal : Évolution des signes fonctionnels pour l'ensemble de la population .....</b> | <b>28</b> |
| <b>5. Critères de jugement secondaires .....</b>   | <b>30</b> |
| a. Données relatives à la qualité de vie .....   | 30        |
| b. Évolution endoscopique pour l'ensemble de la population.....  | 30        |
| c. Évolution de l'imagerie dans la population adulte.....  | 32        |
| d. Évolution de la charge thérapeutique nasale pour l'ensemble de la population.....                               | 33        |
| e. Exacerbations sinusiennes pour l'ensemble de la population .....  | 34        |
| f. Portage bactérien nasal.....  | 35        |
| <b>IV. Discussion .....</b>  | <b>36</b> |
| <b>1. Discussion des résultats.....</b>  | <b>36</b> |
| a. Population.....   | 36        |
| b. Évolution symptomatique.....  | 36        |
| c. Évolution de la qualité de vie .....  | 38        |
| d. Évolution endoscopique.....   | 40        |
| e. Évolution tomodensitométrie .....   | 40        |
| f. Colonisation bactérienne nasale.....  | 41        |
| g. Évolution de la charge thérapeutique nasale.....  | 42        |
| <b>2. Forces et faiblesses méthodologiques.....</b>  | <b>42</b> |
| <b>3. Perspectives .....</b>   | <b>43</b> |
| <b>V. Conclusion .....</b>   | <b>47</b> |
| <b>Références .....</b>  | <b>48</b> |
| <b>Annexes .....</b>   | <b>54</b> |

> **FIGURES**

Figure 1 : Physiopathologie de la mucoviscidose.....8

Figure 2 : Différentes classes de mutation de la protéine CFTR.....9

Figure 3 : Images endoscopiques d'un patient présentant une rhinosinusite chronique.....12

Figure 4 : Scanner des sinus montrant une hypoplasie des sinus sphénoïdaux sur la coupe axiale (A) et une aplasie du sinus frontal en coupe sagittale (B).....13

Figure 5 : Modalités d'action des deux types de modulateurs de la protéine CFTR.....16

Figure 6 : Score de Lildholdt : Taille des polypes selon les repères anatomiques.....21

Figure 7 : Diagramme de flux.....23

Figure 8 : Profil de colonisation bactérienne bronchique (pédiatrie) avant l'introduction de l'ETI.....26

Figure 9 : Profil de colonisation bactérienne bronchique (adulte) avant l'introduction de l'ETI.....28

Figure 10 : Évolution symptomatique nasale après introduction de l'ETI.....29

Figure 11 : Évolution endoscopique nasale après introduction de l'ETI.....31

Figure 12 : Évolution du score tomодensitométrique de Lund-Mackay modifié chez les adultes après introduction de l'ETI.....32

Figure 13 : Scanner des sinus en coupe axiale avant (a) et après (b) introduction de l'ETI.....33

Figure 14 : Scanner des sinus en coupe coronale avant (a) et après (b) introduction de l'ETI.....33

Figure 15 : Profil de portage bactérien rhinosinusal chez les adultes après introduction de l'ETI.....35

> **TABLEAUX**

Tableau 1 : Caractéristiques de la population pédiatrique à l'introduction de la trithérapie ETI.....24

Tableau 2 : Caractéristiques de la population adulte à l'introduction de la trithérapie ETI.....24

Tableau 3 : Profil clinique de la population pédiatrique avant l'introduction de l'ETI.....25

Tableau 4 : Profil clinique de la population adulte avant l'introduction de l'ETI.....27

Tableau 5 : Évolution de la charge thérapeutique nasale avant et après introduction de l'ETI.....34

Tableau 6 : Évolution du nombre d'exacerbations naso-sinusiennes avant et après introduction de l'ETI.....34

Tableau 7 : Résumé des études évaluant l'effet de l'ETI sur l'atteinte rhinosinusal de la mucoviscidose.....46

## Liste des abréviations

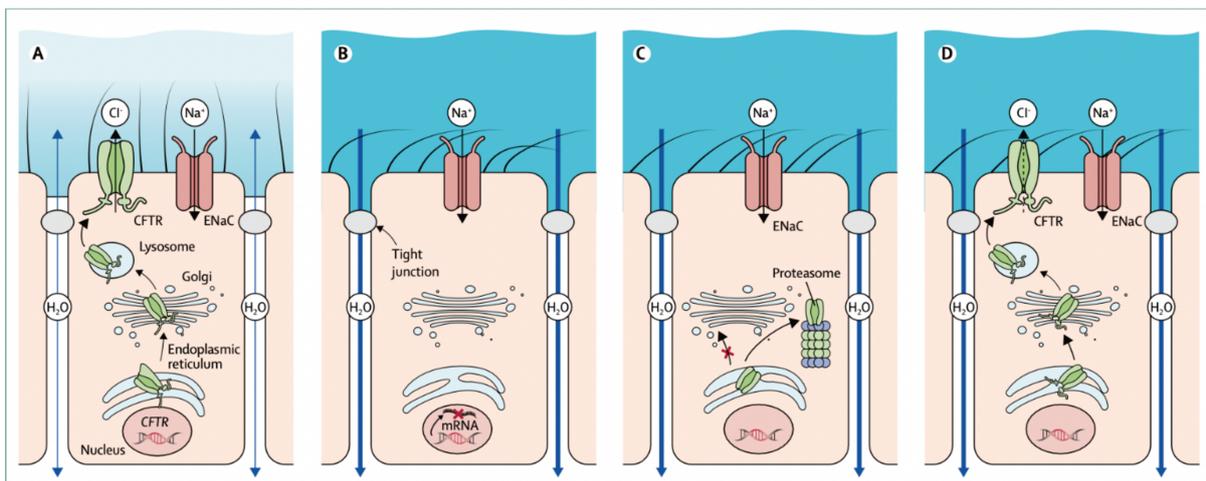
|         |   |
|---------|---|
| AMM     | Autorisation de mise sur le marché                        |
| CFQ-R   | Cystic fibroses Questionnaire-Revised                     |
| CFTR    | Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator       |
| EPOS    | European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyp |
| ETI     | Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor                          |
| EVN     | Échelle visuelle numérique                                |
| HI      | <i>Haemophilus influenzae</i>                             |
| LK      | Lund-Kennedy  |
| LM      | Lund-Mackay   |
| mLM     | Lund-Mackay modifié                                       |
| SARM    | <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline   |
| SASM    | <i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline    |
| SN-5    | Sinus and nasal quality of life survey                    |
| SNOT-22 | Sino Nasal Outcome Test 22                                |
| TDM     | Tomodensitométrie   |
| VEMS    | Volume expiratoire maximum par seconde                    |

## I. Introduction

La mucoviscidose est une des plus fréquentes maladies génétiques autosomiques récessives dans la population caucasienne. En 2022, 7743 patients étaient atteints en France (1,2) (3).

### 1. Physiopathologie

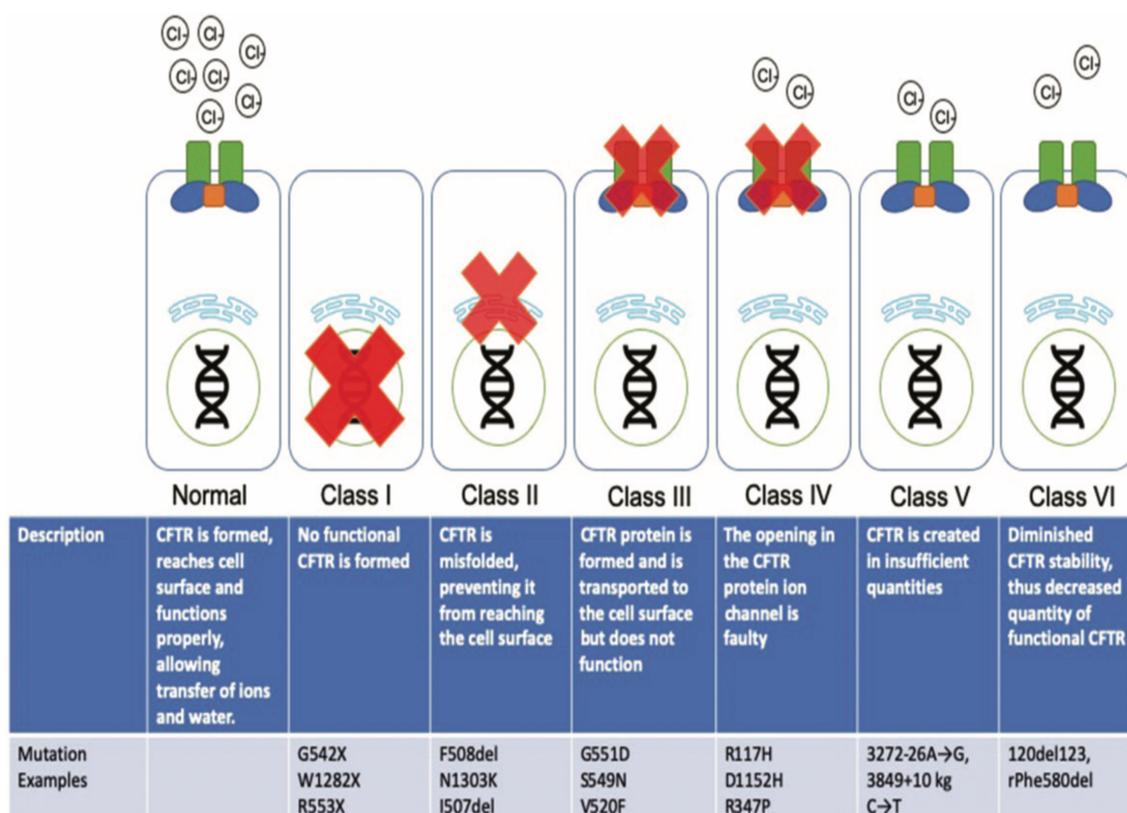
La mucoviscidose est causée par la présence de mutations sur le gène CFTR, à l'état homo ou hétérozygote, codant pour la protéine CFTR (4). Celle-ci joue le rôle de canal ionique permettant le transport de chlore et régulant celui du sodium à la membrane apicale des cellules épithéliales des voies aériennes, de l'intestin, du pancréas, des systèmes endocrinien et reproducteur (5). Un dysfonctionnement de cette protéine entraîne une perturbation des transports épithéliaux de chlore et de sodium : un défaut de sécrétion de chlore, une augmentation de la réabsorption de sodium et d'eau. Ceci conduit à une déshydratation du mucus devenant visqueux, favorisant la stase, l'inflammation chronique et la défaillance de ces différents organes (6).



**Figure 1 : Physiopathologie de la mucoviscidose (5).** A. Fonctionnement normal de la protéine CFTR (vert) contrôlant le canal sodique (ENaC en rouge) avec sécrétion de chlore et inhibition de la réabsorption de sodium pour une hydratation correcte du mucus. B-D Mutations de CFTR entravant son fonctionnement et donc le contrôle du canal sodique (ENaC) aboutissant à une réabsorption de sodium et d'eau entraînant une déshydratation du mucus. B Mutation empêchant la production de CFTR. C. Mutation entraînant une protéine malformée dégradée dans le cytoplasme. D. Mutation entraînant une protéine non complètement fonctionnelle à la membrane.

Plus de 2000 mutations ont été mises en évidence, la plus fréquente étant la mutation F508del (2). Elles sont réparties en 6 classes selon l'impact sur la fonction de la protéine CFTR (7).

Les mutations de classe I sont responsables d'une absence de la protéine CFTR. Les mutations de classe II entraînent un mauvais pliage de la protéine CFTR qui est dégradée dans le cytoplasme sans expression membranaire. Les mutations de classe III aboutissent à une protéine présente à la surface membranaire mais dysfonctionnelle. La mutation de classe IV entraîne une protéine fonctionnelle à la surface cellulaire mais avec une diminution de probabilité d'ouverture du canal. La mutation de classe V entraîne une protéine fonctionnelle mais en quantité insuffisante. La mutation de classe VI entraîne une protéine fonctionnelle instable diminuant ainsi la quantité de protéine CFTR fonctionnelle à la membrane cellulaire (8).



**Figure 2 : Différentes classes de mutation de la protéine CFTR (8).**

Selon les mutations présentes, différents phénotypes de la maladie existent (8). Les mutations de classe I-III sont considérées comme fonction minimale ou insuffisante avec des phénotypes plus sévères et les classes IV-VI ont une fonction résiduelle et sont associées à des phénotypes moins sévères (9).

## **2. Atteintes cliniques**

Les différentes manifestations de la mucoviscidose correspondent à l'expression clinique des dysfonctionnements des différents organes affectés par la dysfonction de la protéine CFTR.

L'atteinte respiratoire est au premier plan. Elle est la principale cause de morbidité et de mortalité. L'altération du drainage mucociliaire des voies aériennes inférieures entraîne une colonisation bactérienne bronchique chronique et des exacerbations pulmonaires aboutissant à une dégradation de la fonction pulmonaire, à un remodelage tissulaire (dilatation des bronches) et à terme, à une insuffisance respiratoire (7).

Les autres atteintes sont principalement : digestives avec une insuffisance pancréatique exocrine, un reflux gastro œsophagien et une cirrhose, endocrinologique avec un diabète par insuffisance pancréatique endocrine et une infertilité masculine par agénésie des canaux déférents (7).

## **3. Atteinte ORL**

L'atteinte ORL est caractérisée par une rhinosinusite chronique diffuse, œdémateuse et purulente. La prévalence d'une rhinosinusite chronique cliniquement symptomatique varie selon les études mais une atteinte rhinosinusienne endoscopique ou scanographique est retrouvée dans presque 100% des cas (10) (11).

Le diagnostic et le suivi ORL sont primordiaux car cette atteinte rhinosinusienne entraîne à la fois une altération de la qualité de vie, un réservoir de pathogènes avec une colonisation sinusienne chronique favorisant les infections pulmonaires à répétition et un moins bon contrôle des symptômes respiratoires (9,12). Une corrélation entre l'état des voies aériennes supérieures et l'état des voies aériennes inférieures est démontrée (13). On retrouve une association temporelle entre les exacerbations sinusiennes et pulmonaires (14) et ces deux organes sont colonisés par les mêmes organismes pathogènes principalement *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae* chez les enfants, puis *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* à l'âge adulte (15,16).

### **a. Symptômes**

---

En 2012, l'*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyp* (EPOS) a défini la rhinosinusite chronique comme une inflammation des fosses nasales et sinus paranasaux caractérisée par au moins 2 symptômes dont l'obstruction nasale ou la rhinorrhée, persistants plus de 12 semaines, associés soit à des signes endoscopiques (polypes, œdème, rhinorrhée purulente ou obstruction muqueuse au méat moyen), soit à des signes radiologiques (opacités au niveau des sinus ou du complexe ostio-méatal)(17).

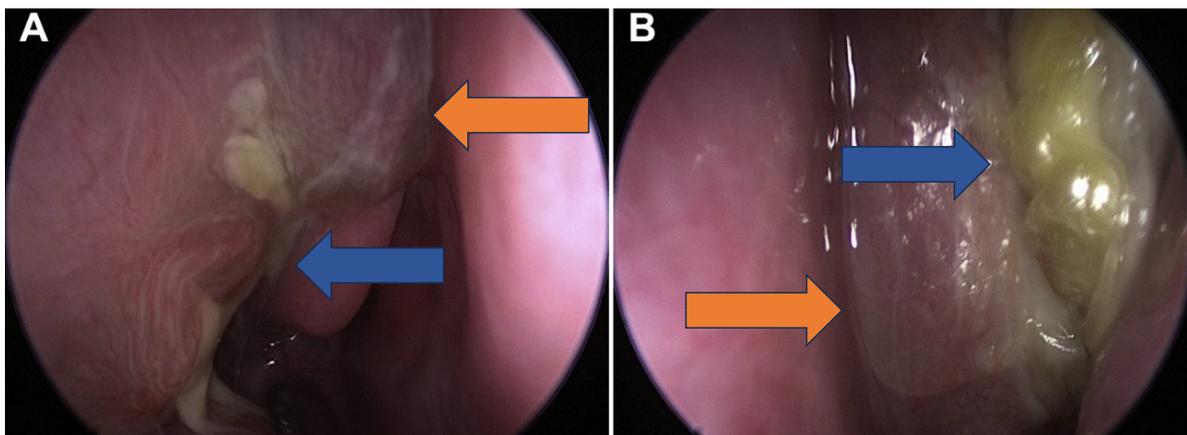
Seulement 10 à 15 % des patients rapportent spontanément des symptômes nasaux : obstruction nasale, rhinorrhée, dysosmie et douleurs ou pesanteurs sinusiennes (18). Ce faible pourcentage de plaintes fonctionnelles rhinologiques s'explique soit par un phénomène d'habituation lié au début précoce des symptômes ou soit par une atteinte rhinosinusienne relativement moins invalidante par rapport à l'atteinte pulmonaire ou digestive. Le dépistage systématique de ces signes

fonctionnels est important pour rechercher une atteinte inflammatoire rhinosinusienne. Son retentissement peut ainsi être mesuré par des scores de qualité de vie spécifiques comme le SNOT-22 (Sinonasal outcome test- 22) ou le score SN-5 (Sinus and Nasal Quality of Life Survey) proposé chez les enfants (18).

Comme pour tout dysfonctionnement rhinosinusal chronique, les symptômes présentés ou rapportés ne sont pas strictement corrélés à l'importance de l'inflammation muqueuse évaluée par les examens endoscopique et tomodensitométrique (11).

### **b. Endoscopie**

L'examen par nasofibroscopie peut retrouver une altération du drainage sinusien mucociliaire avec un œdème muqueux diffus, des sécrétions muco-purulentes parfois associés à des polypes œdémateux. (Figure 3). La fréquence des polypes dans la rhinosinusite chronique secondaire à une mucoviscidose varie dans la littérature de 32 à 44%. (11,19,20)

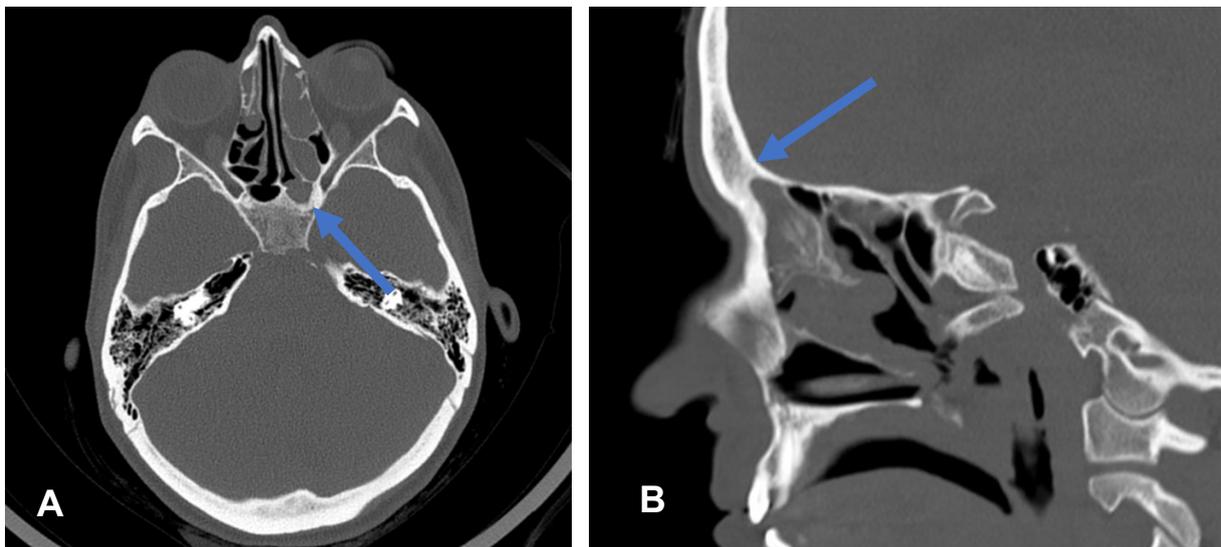


**Figure 3 : Images endoscopiques d'un patient présentant une rhinosinusite chronique.** A. Fosse nasale droite avec œdème muqueux, polype au méat moyen (flèche orange) et rhinorrhée purulente (flèche bleue). B. Fosse nasale gauche avec polypes obstruant la fosse nasale (flèche orange) et rhinorrhée purulente (flèche bleue) (21).

### c. Aspect scanographique

L'inflammation naso-sinusienne chronique se traduit par un comblement sinusien, notamment du complexe sinusien antérieur.

Le développement anatomique des sinus peut être altéré avec principalement une aplasie ou hypoplasie des sinus frontaux et sphénoïdaux (notamment en cas de mutation deltaF508), une médialisation du mur latéro-nasal et une sclérose osseuse des parois sinusiennes, principalement maxillaire et sphénoïdale, traduisant l'inflammation chronique et la répétition des exacerbations sinusiennes infectieuses (22) (23). (Figure 4)



**Figure 4** : TDM des cavités naso-sinusiennes montrant une hypoplasie des sinus sphénoïdaux (flèche bleue) sur la coupe axiale (A) et une aplasie du sinus frontal (flèche bleue) en coupe sagittale (B).

### d. Prise en charge thérapeutique des rhinosinusites chroniques dans la mucoviscidose

#### i. Traitement médical

Le traitement médicamenteux constitue le traitement de première intention. Il a pour but d'améliorer la fluidité du mucus et de réduire l'œdème muqueux facilitant ainsi l'élimination des sécrétions et la clairance bactérienne.

Il repose sur les douches nasales avec solutions salines à grand volume et corticothérapie locale selon les dernières recommandations EPOS 2020 (24).

Certaines thérapeutiques plus spécifiques peuvent être proposées :

- Les aérosols de tobramycine ou colistine ciblant le *Pseudomonas aeruginosa* et le *Staphylococcus aureus*, utilisés soit en cas d'exacerbations ou à but de contrôle chronique de la rhinosinusite en cas d'échec ou d'insuffisance des thérapeutiques antérieures. Ils ont l'avantage d'avoir un passage systémique bas ou indétectable (25). Mainz et al. ont montré une amélioration de la qualité de vie mesurée par le score SNOT-20 et une réduction du portage de *Pseudomonas aeruginosa* (26).
- La dornase alfa en nébulisation, un agent mucolytique, a prouvé une amélioration des symptômes rhinologiques (27). Elle est peu utilisée en raison de son coût élevé (28).

## **ii. Traitement chirurgical**

---

Le traitement chirurgical de la rhinosinusite chronique est indiqué lorsque la celle-ci devient réfractaire au traitement médical bien conduit. Une chirurgie endoscopique dite fonctionnelle est réalisée pour améliorer le drainage sinusien, la diffusion locale des traitements médicaux et pour réduire les niches bactériennes sinusiennes (29). Elle permet de réduire les symptômes rhinologiques, d'améliorer la qualité de vie, l'aspect endoscopique et la colonisation bactérienne pulmonaire et nasale. Les résultats sur la fonction respiratoire sont plus partagés avec un bénéfice souvent modéré ou nul (30,31).

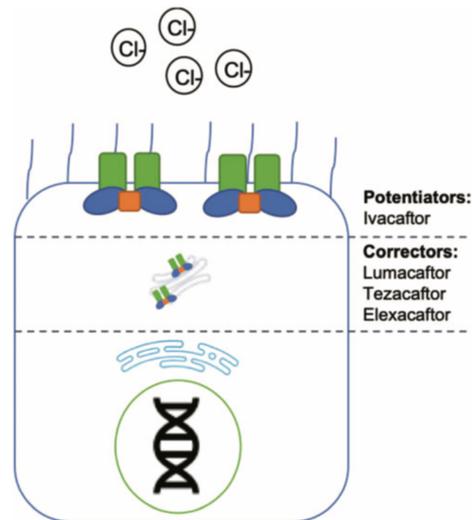
Malgré cette prise en charge multimodale, le contrôle de la rhinosinusite chronique est souvent transitoire et les traitements par antibiotiques doivent être renouvelés pour essayer d'obtenir un portage bactérien sinusien le plus faible possible (32).

#### 4. Modulateurs de la protéine CFTR

Depuis plusieurs années, de nouvelles thérapeutiques, les modulateurs de la protéine CFTR, rétablissant la fonction de la protéine CFTR, ont modifié les modalités de prise en charge des patients et leur devenir clinique. (5,8)

On en distingue deux types : les potentiateurs et les correcteurs.

- Les potentiateurs ont pour rôle d'augmenter le fonctionnement de la protéine CFTR naturellement positionnée à la membrane mais présentant un dysfonctionnement et/ou une instabilité (mutations de classe III, IV, V). Ils ont pour but d'augmenter la probabilité d'ouverture du canal. L'IVACAFTOR (commercialisé sous le nom KALYDECO®) a été mis sur le marché en 2012. Cette classe thérapeutique ne fonctionne qu'en présence de la protéine CFTR à la membrane cellulaire. En l'absence d'expression de la protéine à la membrane, l'IVACAFTOR n'aura donc aucun effet.
- Les correcteurs ont pour rôle d'augmenter l'expression membranaire de la protéine CFTR : TEZACAFTOR, ELEXACAFTOR et LUMACAFTOR. Ils sont utilisés en association avec l'IVACAFTOR pour rétablir le fonctionnement de la protéine CFTR (8). Ils sont utilisés pour les mutations de classe II. Ils se lient aux protéines CFTR malformées, accompagnant leur transport intracellulaire et permettant leur maturation en corrigeant leur repliement afin d'empêcher leur dégradation par le protéasome.



**Figure 5 : Modalités d'action des deux types de modulateurs de la protéine CFTR (8).**

L'IVACAFTOR a d'abord été prescrit seul en cas de mutations de classe III (mutation entraînant une protéine présente mais dysfonctionnelle à la surface cellulaire) puis en association avec des correcteurs en cas de mutations de classe II avec absence de protéine CFTR à la membrane plasmatique :

- TEZACAFTOR + IVACAFTOR = SYMKEVI® (33,34)
- LUMACAFTOR + IVACAFTOR = ORKAMBI® (35)

Le rôle de l'IVACAFTOR sur l'amélioration de la qualité de vie (par évaluation des scores SNOT-20 et SNOT-22) et des anomalies scanographiques sinusiennes a été montré (36),(37),(38).

En octobre 2019, une nouvelle trithérapie associant deux correcteurs le TEZACAFTOR et l'ELEXACAFTOR et un potentiateur l'IVACAFTOR (KAFTRIO®) a été mise sur le marché. Devant l'excellente réponse sur l'atteinte pulmonaire, ses indications se sont rapidement étendues. Elle est aujourd'hui indiquée pour les patients âgés de plus de 6 ans avec au moins une mutation F508del (39).

Les effets de cette trithérapie sur les manifestations pulmonaires ont été démontrés avec une amélioration de la fonction respiratoire, une diminution de la fréquence des exacerbations pulmonaires chez les homozygotes et hétérozygotes, une amélioration du score CFQ-R (score de qualité de vie des symptômes respiratoires) et du niveau de chlore dans la sueur. Il existe encore peu d'études évaluant l'effet de cette trithérapie sur l'atteinte rhinosinusienne.

## 5. Objectifs

En pratique clinique, les modulateurs CFTR semblent grandement modifier le contrôle de la pathologie rhinosinusienne avec une réduction significative des plaintes fonctionnelles et des exacerbations infectieuses. Analyser de manière protocolée cet effet sur le plan rhinologique nous semblait important pour compléter les données d'efficacité observées sur le plan pulmonaire.

L'objectif de ce travail est donc d'évaluer l'évolution de l'atteinte rhinosinusienne avant et après introduction de la trithérapie ELEXACAFTOR-TEZACAFTOR-IVACAFTOR (ETI) par un interrogatoire symptomatique, un examen endoscopique et une évaluation d'imagerie lorsqu'une TDM nasosinusienne était réalisée.

Le critère de jugement principal est l'amélioration des signes fonctionnels rhinologiques selon échelle visuelle numérique (EVN). Les critères de jugement secondaire regroupaient l'évolution du score endoscopique Lund-Kennedy et du score de Lildholdt de taille des polypes, du score tomодensitométrique de Lund-Mackay modifié, du nombre d'exacerbations nasosinusiennes et de la charge thérapeutique nasale. Nous avons également analysé les scores de qualité de vie et la colonisation bactérienne nasale après ETI.

## **II. Matériel et méthode**

### **1. Schéma de l'étude**

Une étude observationnelle descriptive multicentrique était réalisée sur le CHU de Lille et auprès de certains ORL référents hors CHU de septembre 2022 à juin 2023.

La conformité de cette étude au regard des principes éthiques d'informations des patients était validée par l'Université de Lille avec la référence registre DPO : 2022-309. Une fiche d'information a été remise à chaque patient adulte ou représentant légal lors de la consultation après introduction de l'ETI avec recueil oral de non opposition.

Les données cliniques avant introduction de l'ETI étaient rétrospectivement recueillies sur la base de la dernière consultation ORL réalisée avant le début de ce traitement, soit dans le dossier informatique sillage, soit dans les dossiers papiers des CRCM adulte et pédiatrique.

Les données après introduction de l'ETI étaient recueillies prospectivement au cours des consultations ORL de suivi réalisées entre septembre 2022 et juin 2023, soit auprès des ORL des services d'ORL pédiatrique de l'hôpital de Jeanne de Flandre et ORL adulte de l'hôpital Huriez, soit auprès des ORL d'hôpitaux périphérique ou de ville assurant le suivi habituel des patients.

### **2. Critères d'inclusion et d'exclusion**

Les critères d'inclusion regroupaient l'ensemble des patients atteints de mucoviscidose traités par ETI suivis sur les CRCM adulte et pédiatrique du CHU de Lille.

Les critères d'exclusion concernaient les patients pour lesquels nous ne bénéficions pas d'évaluation ORL avant introduction du traitement par ETI ou lorsque l'évaluation ORL post-ETI avait été réalisée en dehors de la période d'inclusion.

### **3. Variables étudiées**

#### **a. Données démographiques**

Les données recueillies comportaient le sexe, l'âge, la période de diagnostic, le caractère homozygote ou hétérozygote des mutations, l'antécédent de traitement par modulateur, la colonisation bactérienne bronchique, l'antécédent de transplantation pulmonaire, l'antécédent et le nombre de chirurgies sinusiennes.

#### **b. Données rhinologiques**

##### **i. Symptômes**

Les données recueillies comportaient les symptômes mesurés par EVN (obstruction nasale, rhinorrhée, douleurs sinusiennes, troubles olfactifs, évaluation globale) de 0 à 10 (0 étant l'absence de plainte et 10 la plainte maximale ressentie), et le nombre d'exacerbations infectieuses rhinosinusiennes sur l'année précédant l'introduction du traitement par ETI et celle précédant la consultation ORL post-ETI.

##### **ii. Qualité de vie**

Une évaluation de la qualité de vie par questionnaires SNOT-22 chez les enfants et les adultes, et SN-5 uniquement chez les enfants, était réalisée uniquement lors de la consultation post ETI.

Le score SNOT-22 (Annexe 1) comporte 22 items évaluant les signes fonctionnels accompagnant les rhino-sinusites chroniques et leur retentissement sur la qualité de vie. Chaque item est coté de 0 à 5 : 0 correspondant à une absence de retentissement et 5 à un retentissement maximal. Le résultat est compris entre 0 et 110. (12,40–42).

Plus le score est faible, meilleure est la qualité de vie. Un score  $>20/110$  traduit une altération de la qualité de vie (43). Dans le cadre de la mucoviscidose, un score  $>21/110$  est un indicateur d'une atteinte rhinosinusienne concomitante cliniquement significative (44). La différence minimale cliniquement importante retenue pour juger d'une modification du score SNOT-22 est de 8,9 (42).

Le score SN-5 (Annexe 2) est un score validé pour l'évaluation de la qualité de vie chez les enfants porteurs de rhino-sinusite chronique, et notamment dans la mucoviscidose. Il se compose de 5 items évaluant 5 domaines des symptômes ORL : les infections sinusiennes, l'obstruction nasale, les symptômes allergiques, les limitations d'activité et le retentissement émotionnel. Chaque item est coté de 1 à 7, 1 correspondant à une absence de retentissement et 7 à un retentissement maximal. Le score correspond à la moyenne des 5 items et va de 0 à 7. Un score  $\geq 3/7$  est en faveur d'une atteinte rhinosinusienne significative sur le plan clinique. Une échelle visuelle analogique de qualité de vie globale est présente en fin de questionnaire (45). Il s'agit d'une hétéro-évaluation réalisée par les responsables légaux lors de la consultation.

### **iii. Évaluation endoscopique**

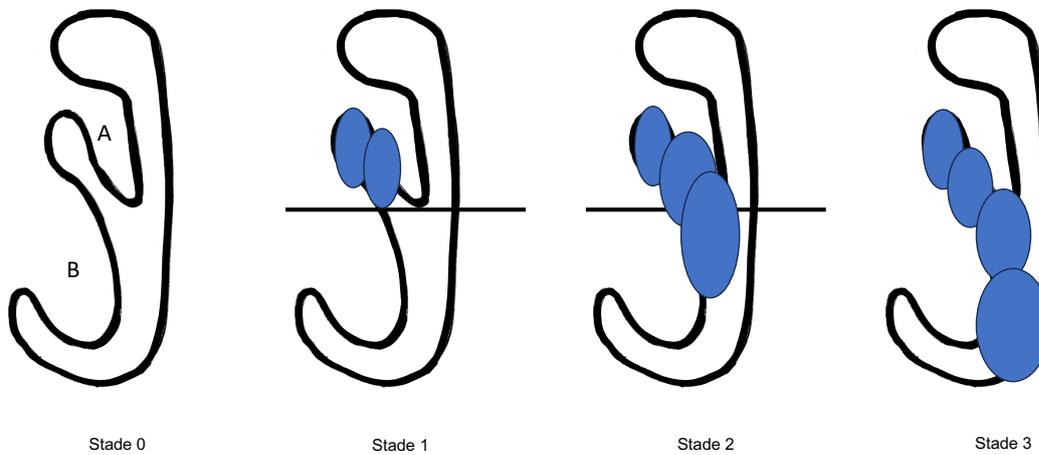
---

L'atteinte clinique était évaluée par le score de Lund-Kennedy. Il évalue pour chaque fosse nasale la présence d'œdème, sécrétions, polypes, croûtes et fibrose sur une échelle allant de 0 à 2 (Annexe 3). (46).

La présence de polypes et leur taille étaient aussi évalués pour chaque fosse nasale par le score de Lildholdt (47) selon la limite inférieure du polype le plus déclive dans la fosse nasale (Figure 4) :

- Stade 0 : Absence de polype
- Stade 1 : Polypes n'atteignant pas la limite supérieure du cornet inférieur

- Stade 2 : Polypes dépassant la limite supérieure du cornet inférieur
- Stade 3 : Polypes atteignant le plancher des fosses nasales



**Figure 6 : Score de Lidholdt : Taille des polypes selon les repères anatomiques.**  
 A : cornet moyen. B : cornet inférieur.

Ces scores étaient calculés lors de la consultation après introduction de l'ETI et interprétés sur la base des endoscopies décrites dans le compte rendu de la consultation pré-ETI.

Un prélèvement bactériologique au niveau de chaque méat moyen était réalisé chez les adultes lors de la consultation de contrôle après introduction de l'ETI.

#### **iv. Évaluation scanographique**

Lorsqu'on disposait d'une évaluation scanographique des sinus avant et après introduction du traitement par ETI, le score de Lund-Mackay modifié était calculé (Annexe 4). Il grade l'atteinte de chaque sinus (maxillaire, frontal, sphénoïdal, ethmoïdal antérieur et postérieur et complexe ostio-méatal pour chaque côté) sur une échelle allant de 0 à 2 selon le comblement sinusien en prenant en compte le développement des sinus (aplasie sinusienne). Il est particulièrement utile dans les

rhinosinusites chroniques secondaires à une mucoviscidose car il existe un taux important d'aplasie de sinus (46,48).

#### **v. Évaluation des traitements**

---

Les traitements à visée nasale, à savoir les lavages de nez par solutions salines, les corticoïdes nasaux et l'aérosolthérapie nasale par antibiotique, pris avant et après introduction du traitement par ETI étaient également relevés

#### **4. Analyse statistique**

---

L'ensemble des données était recueilli sur une base de données anonymisée Microsoft Excel™.

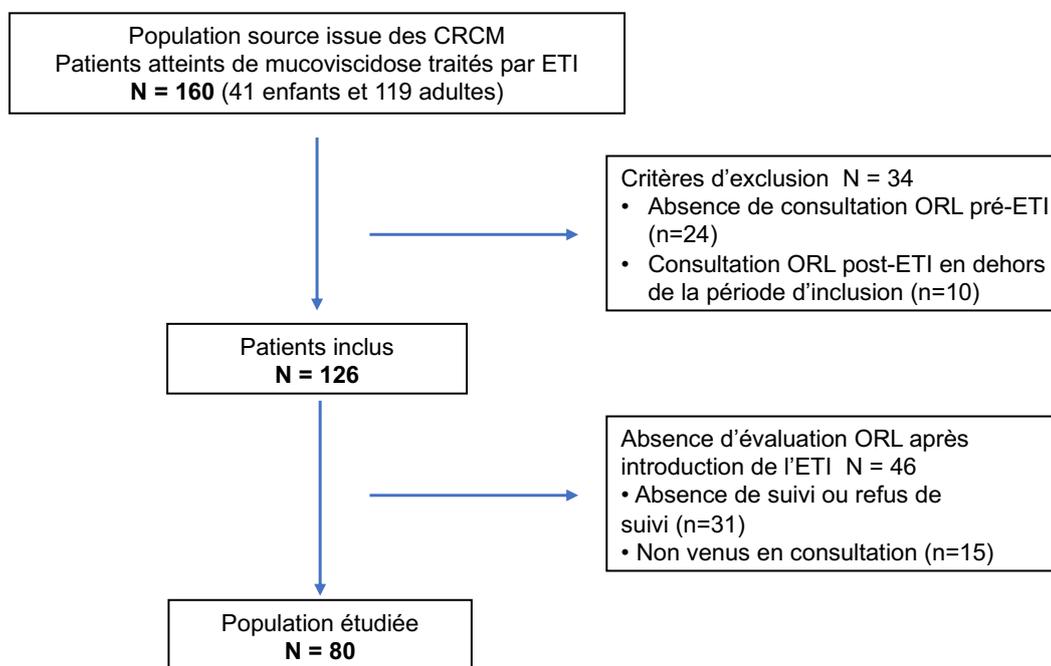
Les analyses statistiques étaient effectuées à l'aide du logiciel SPSS Statistic 22.0 et GraphPad Prism 6.01. Les moyennes et écart-types étaient utilisés pour décrire les variables quantitatives continues, les médianes et quartiles Q1-Q3 pour les variables quantitatives discontinues. Les variables qualitatives étaient décrites par fréquence.

Les comparaisons de moyenne pour groupes appariés étaient réalisées par le test T de Student pour les variables à distribution normale ou le test non paramétrique de Mann-Whitney-Wilcoxon dans le cas contraire. Le seuil de significativité statistique retenu était  $p \leq 0,05$ .

### III. Résultats

#### 1. Diagramme de flux

Le diagramme de flux de l'étude est décrit dans la figure 7.



**Figure 7 : Diagramme de flux**

#### 2. Description de la population

Entre septembre 2022 et juin 2023, 80 patients bénéficiaient d'une évaluation complète avant et après introduction de l'ETI. La population pédiatrique était composée de 33 patients et la population adulte de 47 patients. Les caractéristiques sont reportées dans les tableaux 1 et 2.

L'âge moyen à l'introduction de l'ETI était de 13 ans pour les enfants et de 32 ans pour les adultes. Le taux de patients homozygotes était de 51,5% dans la population pédiatrique et 51,1% dans la population adulte.

Un antécédent de traitement par modulateur avant l'introduction de l'ETI était observé chez 42,4% des enfants et 36,2% des adultes.

Un geste chirurgical rhinosinusien avait été réalisé au moins une fois chez 18,2% des enfants et 34% des adultes. Aucun patient n'avait été transplanté pulmonaire.

**Tableau 1 :** Caractéristiques de la population pédiatrique à l'introduction de la trithérapie ETI.

| <i>N = 33</i>  |                            |
|--|----------------------------|
| <i>Sexe ratio</i>                                      | <i>19H/14F</i>             |
| <i>Age moyen (<math>\pm</math>SD)</i>                  | <i>13<math>\pm</math>4</i> |
| <i>Diagnostic néonatal CF (%)</i>                      | <i>100</i>                 |
| <i>Homozygotie F508 del (%)</i>                        | <i>51,5</i>                |
| <i>ATCD de traitement par modulateur (%)</i>           | <i>42,4</i>                |
| <i>Colonisation bronchique (%)</i>                     | <i>100</i>                 |
| <i>ATCD de transplantation pulmonaire (%)</i>          | <i>0</i>                   |
| <i>ATCD de chirurgie sinusienne (%)</i>                | <i>18,2</i>                |
| <i>Nombre de chirurgie sinusienne (médiane, Q1-Q3)</i> | <i>0, (0-0)</i>            |

*ATCD= antécédent*

**Tableau 2 :** Caractéristiques de la population adulte à l'introduction de la trithérapie ETI.

| <i>N = 47</i>  |                            |
|--|----------------------------|
| <i>Sexe ratio</i>                                      | <i>30H/17F</i>             |
| <i>Age moyen (<math>\pm</math>SD)</i>                  | <i>32<math>\pm</math>8</i> |
| <i>Diagnostic néonatal CF (%)</i>                      | <i>70,4</i>                |
| <i>Homozygotie F508 del (%)</i>                        | <i>51,1</i>                |
| <i>ATCD de traitement par modulateur (%)</i>           | <i>36,2</i>                |
| <i>Colonisation bronchique (%)</i>                     | <i>100</i>                 |
| <i>ATCD de transplantation pulmonaire (%)</i>          | <i>0</i>                   |
| <i>ATCD de chirurgie sinusienne (%)</i>                | <i>34</i>                  |
| <i>Nombre de chirurgie sinusienne (médiane, Q1-Q3)</i> | <i>0, (0-1)</i>            |

*ATCD = antécédent*

### 3. Description du profil clinique avant introduction de l'ETI

#### a. Population pédiatrique

Concernant la population pédiatrique, l'évaluation clinique était réalisée dans un délai moyen de 12,5 mois avant l'introduction de l'ETI.

La symptomatologie clinique rhinosinusienne était peu rapportée par les patients : essentiellement des rhinorrhées et une obstruction nasale bilatérale modérées. Le score endoscopique moyen de Lund-Kennedy pré-ETI était de 4,1/20. Des polypes étaient présents dans 42,2% des cas avec un score moyen de taille des polypes de 3,1/6 (Tableau 3).

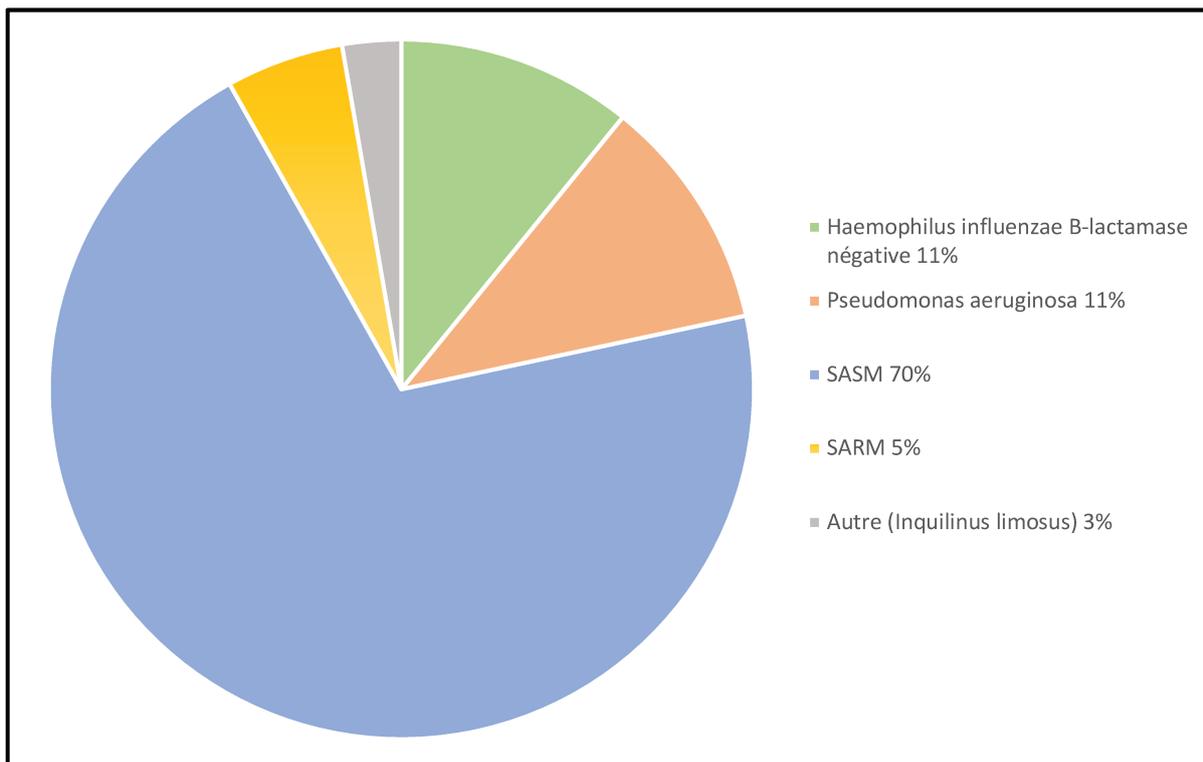
**Tableau 3 :** Profil clinique de la population pédiatrique avant l'introduction de l'ETI\*

|  |                                 |
|--|---------------------------------|
| <i>EVN obstruction nasale (0-10) (médiane, Q1-Q3)</i>                          | <i>0 (0-5)</i>                  |
| <i>EVN rhinorrhées (0-10) (médiane, Q1-Q3)</i>                                 | <i>0 (0-4)</i>                  |
| <i>EVN douleurs sinusiennes (0-10) (médiane, Q1-Q3)</i>                        | <i>0 (0-0)</i>                  |
| <i>EVN troubles olfactifs (0-10) (médiane, Q1-Q3)</i>                          | <i>0 (0-0)</i>                  |
| <i>EVN globale (0-10) (médiane, Q1-Q3)</i>                                     | <i>0 (0-0)</i>                  |
| <i>Score endoscopique Lund Kennedy (0-20) (moyenne <math>\pm</math>SD)</i>     | <i>4,1 <math>\pm</math> 3,3</i> |
| <i>Présence de polypes (%)</i>   | <i>42,4</i>                     |
| <i>Score de taille des polypes Lidholdt (0-6) (moyenne <math>\pm</math>SD)</i> | <i>3,1 <math>\pm</math> 1,9</i> |
| <i>Présence OSM (% , n)</i>  | <i>3,1</i>                      |
| <i>VEMS (% théorique) (moyenne <math>\pm</math>SD)</i>                         | <i>92 <math>\pm</math> 19</i>   |

\*L'évaluation clinique était réalisée avec un délai moyen de 12,5 mois ( $\pm$  17,5 mois) avant l'introduction de l'ETI.

EVN = échelle visuelle numérique, OSM = otite séro-muqueuse, VEMS = volume expiratoire maximum seconde

Le principal agent bactérien de colonisation bronchique était le *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline. Les patients étaient monocolonisés dans 77% des cas. Le profil de colonisation bactérienne bronchique est présenté ci-dessous :



**Figure 8 : Profil de colonisation bactérienne bronchique (pédiatrie) avant l'introduction de l'ETI (N=33).**

Dans la pratique clinique courante en pédiatrie, il n'y a pas de prélèvement bactériologique nasal réalisé lors des consultations.

### **b. Population adulte**

Concernant la population adulte, les consultations ORL avaient eu lieu dans un délai de 36 mois avant l'introduction de l'ETI. Les principaux symptômes décrits étaient l'obstruction nasale et les rhinorrhées, muqueuses ou purulentes, avec une EVN médiane à 2/10. Les douleurs et troubles olfactifs étaient peu observés. (Tableau 4)

Le score endoscopique moyen de Lund Kennedy était de 3,9/20. Les polypes étaient présents dans 36,2% des cas avec un score moyen de taille des polypes Lildholdt de 1,9/6.

Une TDM des sinus avant l'introduction de l'ETI avait été réalisée chez 75,35% des patients avec un score moyen de Lund Mackay modifié 12,9/24.

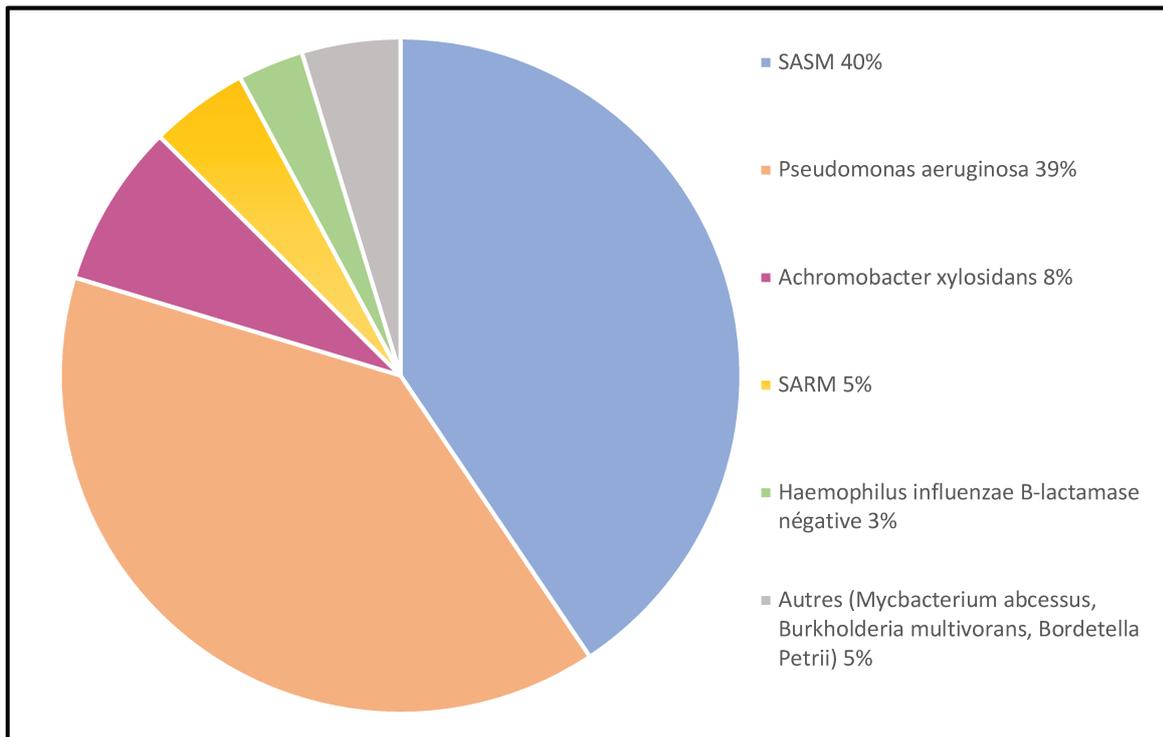
**Tableau 4** : Profil clinique de la population adulte avant l'introduction de l'ETI\*\*.

|   |                 |
|---|-----------------|
| <i>EVN obstruction nasale (0-10) (médiane, Q1-Q3)</i>                           | 2 (0-5)         |
| <i>EVN rhinorrhées (0-10) (médiane, Q1-Q3)</i>                                  | 2 (0-5)         |
| <i>EVN douleurs sinusiennes (0-10) (médiane, Q1-Q3)</i>                         | 0 (0-0)         |
| <i>EVN troubles olfactifs (0-10) (médiane, Q1-Q3)</i>                           | 0 (0-3,5)       |
| <i>EVN globale (0-10) (médiane, Q1-Q3)</i>                                      | 0 (0-4)         |
| <i>Score endoscopique Lund Kennedy (0-20) (moyenne <math>\pm</math>SD)</i>      | 3,9 $\pm$ 2,5   |
| <i>Présence de polypes (%)</i>  | 36,2            |
| <i>Score de taille des polypes Lildholdt (0-6) (moyenne <math>\pm</math>SD)</i> | 1,9 $\pm$ 1,0   |
| <i>TDM pré-thérapeutique (% , n)</i>  | 75,35           |
| <i>Score TDM Lund Mackay modifié (0-24) (Moyenne <math>\pm</math>SD)</i>        | 12,9 $\pm$ 4,0  |
| <i>Présence OSM (% , n)</i>   | 2,1             |
| <i>VEMS (% théorique) (moyenne <math>\pm</math>SD)</i>                          | 58,3 $\pm$ 20,8 |

\*\*L'évaluation clinique était réalisée avec un délai moyen de 36 mois ( $\pm$  39 mois) avant l'introduction de l'ETI..

*EVN = échelle visuelle numérique, OSM = otite séro-muqueuse, TDM = tomodensitométrie, VEMS = volume expiratoire maximum seconde*

Les principaux agents bactériens de colonisation bronchique étaient le *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline et le *Pseudomonas aeruginosa*. Les patients étaient monocolonisés dans 60% des cas. Le profil de colonisation bactérienne bronchique est présenté ci-dessous.



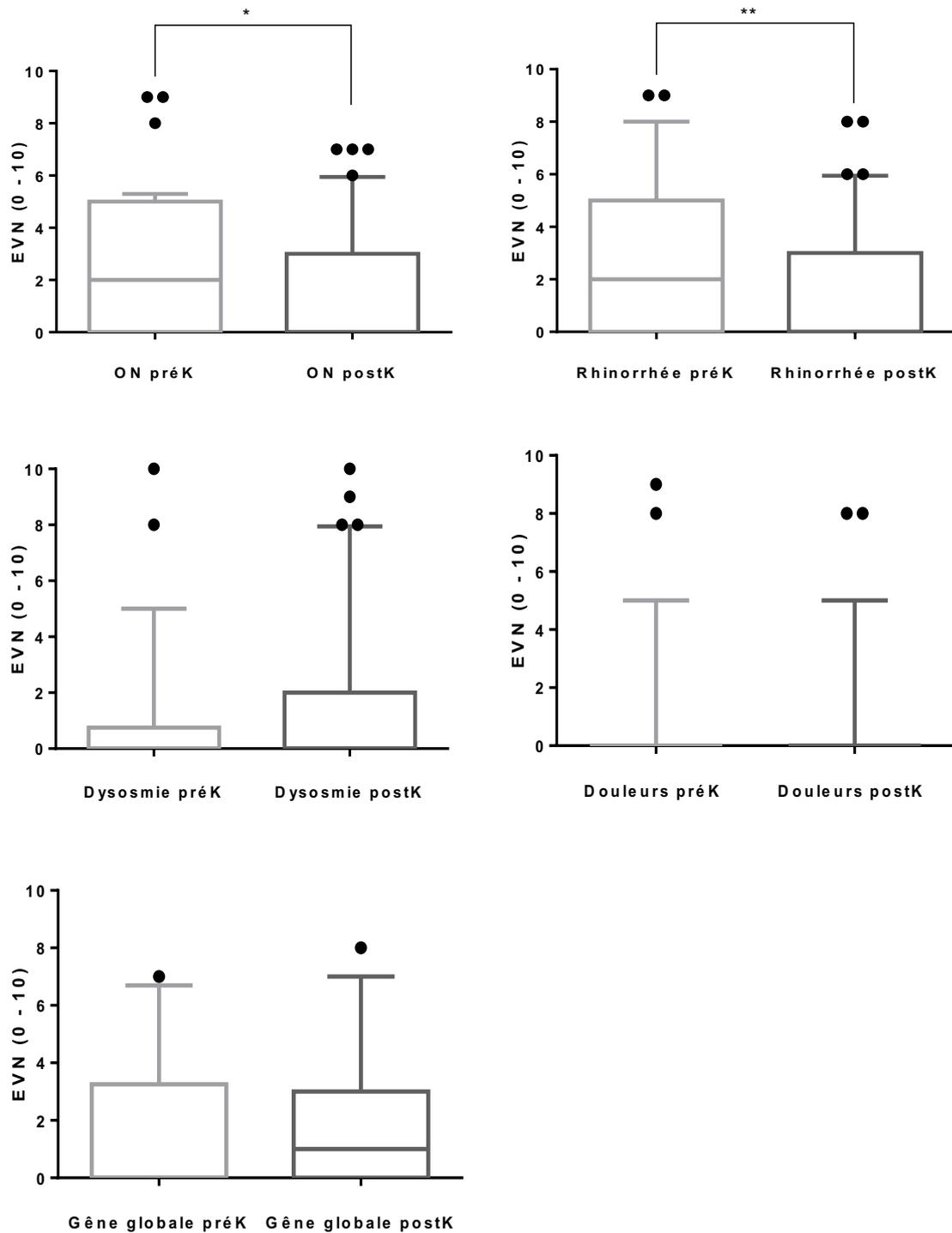
**Figure 9 : Profil de colonisation bactérienne bronchique (adulte) avant l'introduction de l'ETI (N=47).**

Chez les adultes, les données bactériologiques sur le plan sinusien étaient trop parcellaires pour une évaluation systématique.

#### **4. Critère de jugement principal : Évolution des signes fonctionnels pour l'ensemble de la population**

Une amélioration significative de l'obstruction nasale et de la rhinorrhée était observée après introduction de l'ETI (Figure 10).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur la dysosmie, les douleurs sinusiennes et la gêne globale (Figure 10).



**Figure 10 : Évolution symptomatique nasale après introduction de la trithérapie ETI (N = 80).**

ON : obstruction nasale ; PréK : pré ETI ; PostK : post ETI.

L'évaluation clinique était réalisée avec un délai moyen de 15 mois ( $\pm$  6 mois) après l'introduction de l'ETI.

Test T de Student (\*  $p < 0,05$  - \*\*  $p < 0,02$ )

## 5. Critères de jugement secondaires

### a. Données relatives à la qualité de vie

Une évaluation de la qualité de vie post-ETI était réalisée avec les scores SNOT-22 chez les adultes, et SNOT-22 et SN-5 chez les enfants. Ces scores n'avaient pas été calculés au cours de la consultation ORL pré-ETI, aucune analyse comparative n'a été réalisée. Le score de SNOT-22 moyen chez les adultes était de 18,49/110. Chez les enfants, le score de SNOT-22 moyen était de 21,52/110 et le score SN-5 moyen était de 1,82/7. L'évaluation de la qualité de vie chez les enfants par échelle visuelle analogique présente à la fin du questionnaire SN-5 était de 8,45/10.

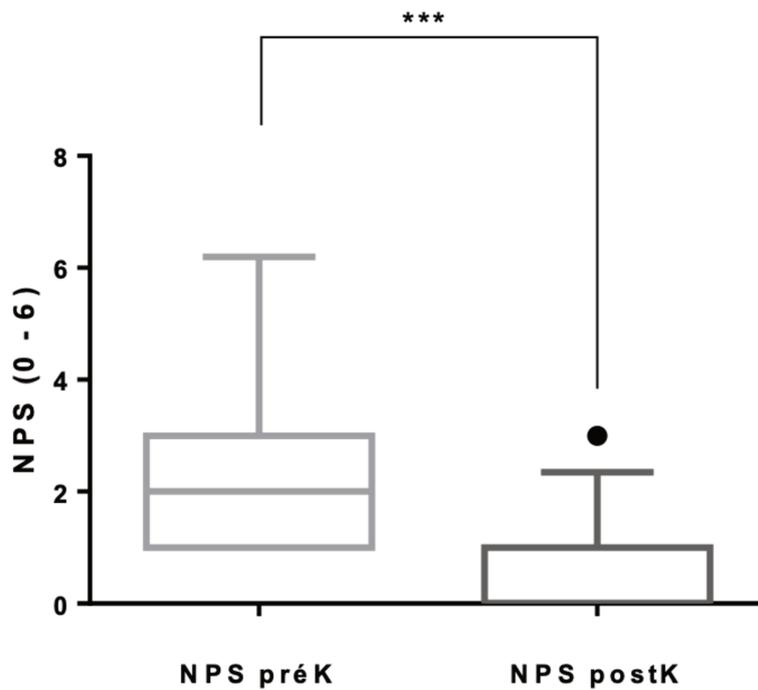
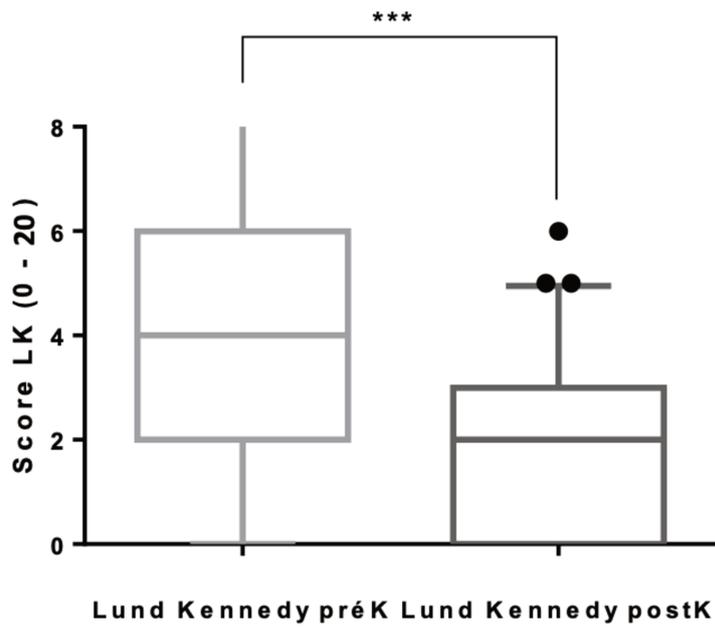
Le score de SNOT-22 global, adultes et enfants, était de 19,6.

Un antécédent de traitement pas modulateur n'était pas associé à une différence statistiquement significative entre les scores SNOT-22 (19,3 en l'absence de traitement modulateur antérieur *versus* 19,6 avec antécédent de traitement modulateur ;  $p>0,05$ ) et SN-5 (1,84 en l'absence de d'antécédent de traitement modulateur *versus* 1,86 avec antécédent de traitement modulateur ;  $p>0,05$ ).

### b. Évolution endoscopique pour l'ensemble de la population

La valeur moyenne du score endoscopique de Lund Kennedy après ETI était significativement moins importante qu'avant ETI (1,92 +/- 1,8 *versus* 4,01 +/- 2,9 ;  $p<0,0001$ ) (Figure 11).

Des polypes étaient présents chez 38,75% des patients avant introduction du traitement et seulement 16,25% après traitement. La valeur médiane du score de taille des polypes après ETI était significativement moins importante qu'avant introduction du traitement (0 (IQR 0,1) *versus* 2 (IQR 1,3)) ;  $p<0,0001$ ) (Figure 11).



**Figure 11 : Évolution endoscopique nasale après introduction de la trithérapie ETI.**

L'évaluation clinique était réalisée avec un délai moyen de 15 mois ( $\pm 6$  mois) après l'introduction de l'ETI.

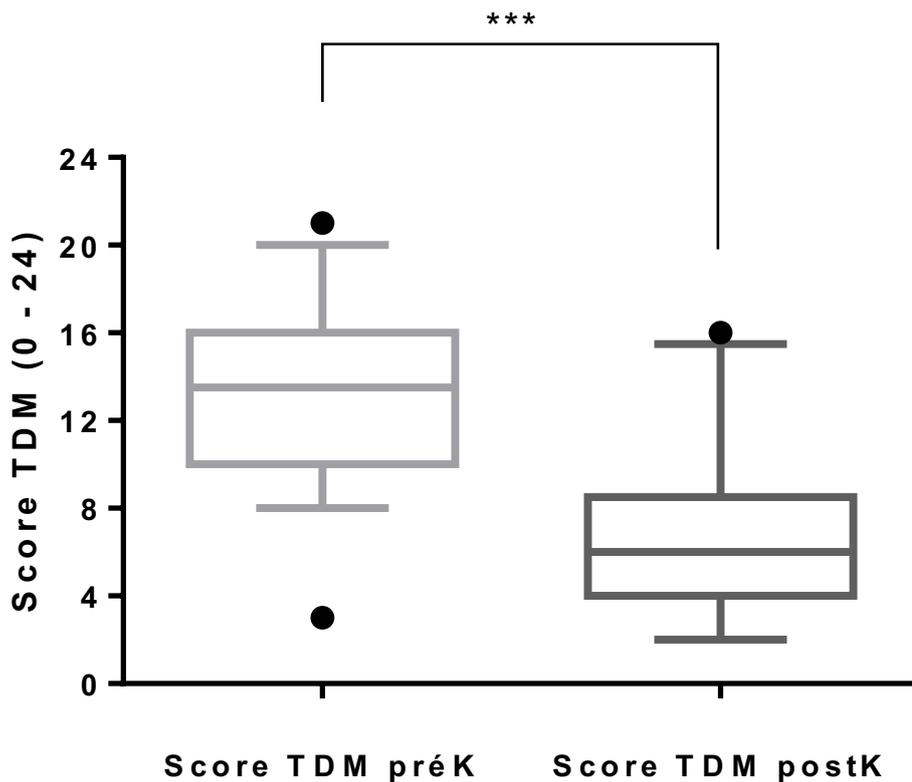
Score endoscopique de Lund Kennedy (0-20) (Score LK) (N=80).

Score endoscopique de taille des polypes de Lildholdt (0-6) (NPS) (N=31).

Test T de Student (\*\*\*)  $p < 0,0001$ .

### c. Évolution de l'imagerie dans la population adulte

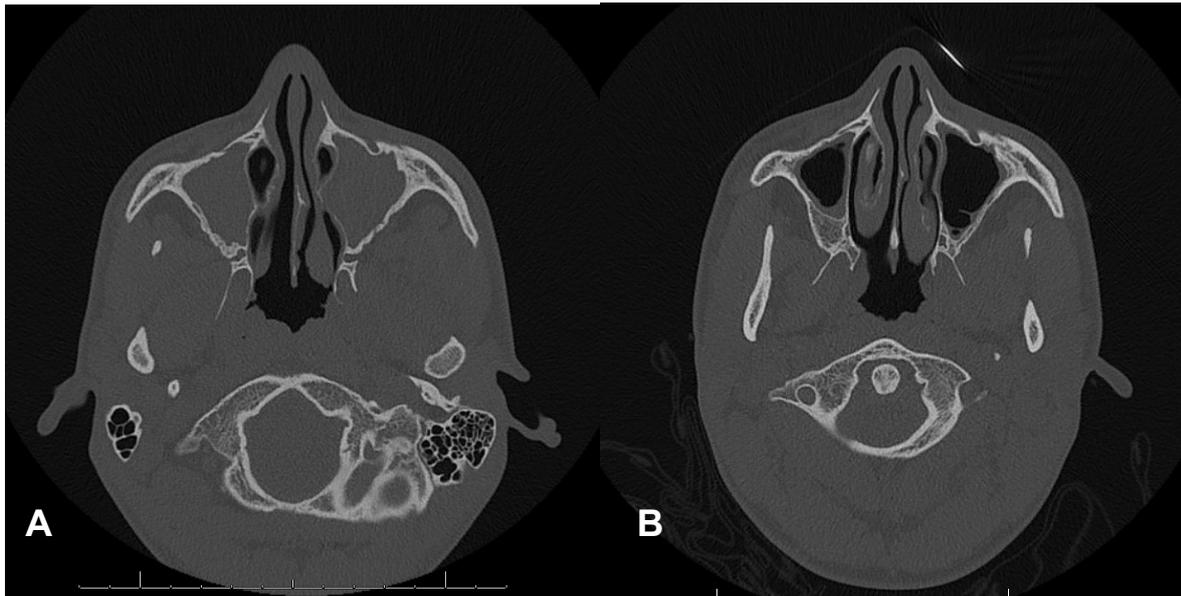
Chez les adultes, 18 patients avaient bénéficié d'un scanner des sinus avant et après introduction de l'ETI. On observait une amélioration significative des opacités sinusiennes avec un score de Lund Mackay modifié moyen de 12,7  $\pm$  4 avant ETI à un score de 6,9  $\pm$  3,3 après ETI ( $p < 0,0001$ ). (Figures 12, 13 et 14)



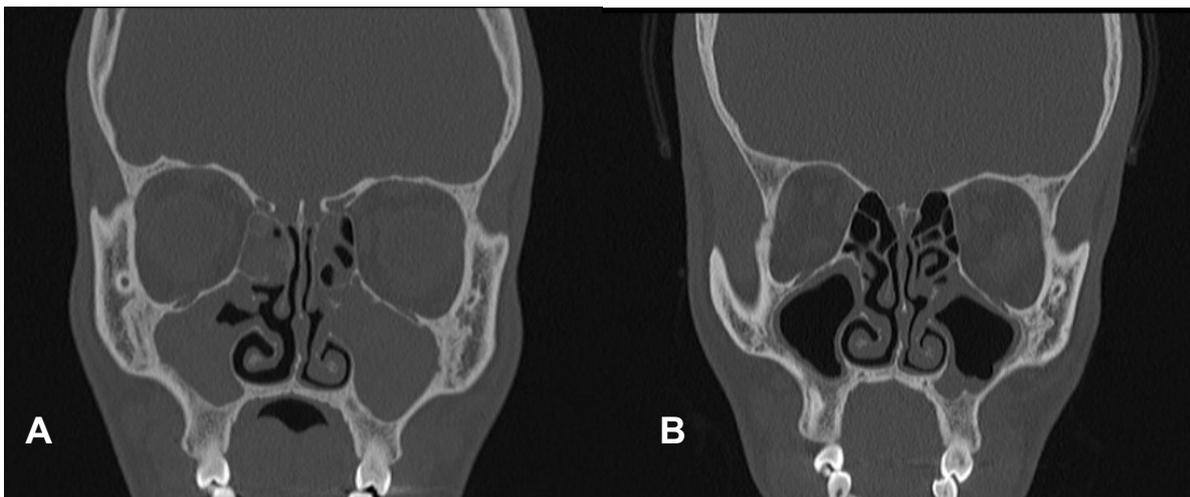
**Figure 12 :** Évolution du score tomodensitométrique (TDM) de Lund-Mackay modifié (0-24, moyenne  $\pm$  SD) chez les adultes après introduction de la trithérapie ETI (N=18).

L'évaluation TDM était réalisée avec un délai moyen de 11 mois ( $\pm$  5,4 mois) après l'introduction d'ETI. PréK : pré ETI ; PostK : post ETI.

Test T de Student (\*\*\*)  $p < 0,0001$ ).



**Figure 13 :** TDM nasosinusienne en coupe axial avant (A) et après (B) introduction de l'ETI.



**Figure 14 :** TDM nasosinusienne en coupe coronale avant (A) et après (B) introduction de l'ETI.

#### **d. Évolution de la charge thérapeutique nasale pour l'ensemble de la population**

Concernant les traitements locaux à visée nasale, il existait une diminution significative de l'utilisation des corticoïdes locaux (26,3% *versus* 55,7% ;  $p = 0,0001$ ) et une diminution de l'utilisation des lavages de nez par solutions salines (60% *versus* 79,7% ;  $p = 0,01$ ).

**Tableau 5 : Évolution de la charge thérapeutique nasale avant et après introduction de l'ETI.**

| <i>N = 80</i>                                       | <i>Avant ETI†</i> | <i>Après ETI‡</i> | <i>p*</i>     |
|---|-------------------|-------------------|---------------|
| <i>Lavage de nez par solutions salines (%)</i>      | <i>79,7</i>       | <i>60</i>         | <i>0,01</i>   |
| <i>Corticoïdes nasaux (%)</i>                       | <i>55,7</i>       | <i>26,3</i>       | <i>0,0001</i> |
| <i>Aérosolthérapie nasale par antibiotiques (%)</i> | <i>5,0</i>        | <i>3,8</i>        | <i>ns</i>     |

*† L'évaluation clinique était réalisée avec un délai moyen de 26 mois ( $\pm 34$  mois) avant l'introduction de l'ETI.*

*‡ L'évaluation clinique était réalisée avec un délai moyen de 15 mois ( $\pm 6$  mois) après l'introduction de l'ETI.*

*\* Test du Chi-deux, ns = non significatif*

### **e. Exacerbations sinusiennes pour l'ensemble de la population**

Le nombre d'exacerbations sinusiennes sur l'année suivant l'introduction de l'ETI était plus faible mais ce résultat n'était pas statistiquement significatif ( $0,4 \pm 0,9$  exacerbation par an après ETI *versus*  $0,6 \pm 1,1$  avant ETI).

**Tableau 6 : Évolution du nombre d'exacerbations sinusiennes avant et après introduction de l'ETI.**

| <i>N = 80</i>   | <i>Avant ETI†</i>               | <i>Après ETI‡</i>               | <i>p*</i> |
|---|---------------------------------|---------------------------------|-----------|
| <i>Nbre d'exacerbations sur un an (moyenne <math>\pm</math> SD)</i> | <i>0,6 <math>\pm</math> 1,1</i> | <i>0,4 <math>\pm</math> 0,9</i> | <i>ns</i> |

*† L'évaluation clinique était réalisée avec un délai moyen de 26 mois ( $\pm 34$  mois) avant l'introduction de l'ETI.*

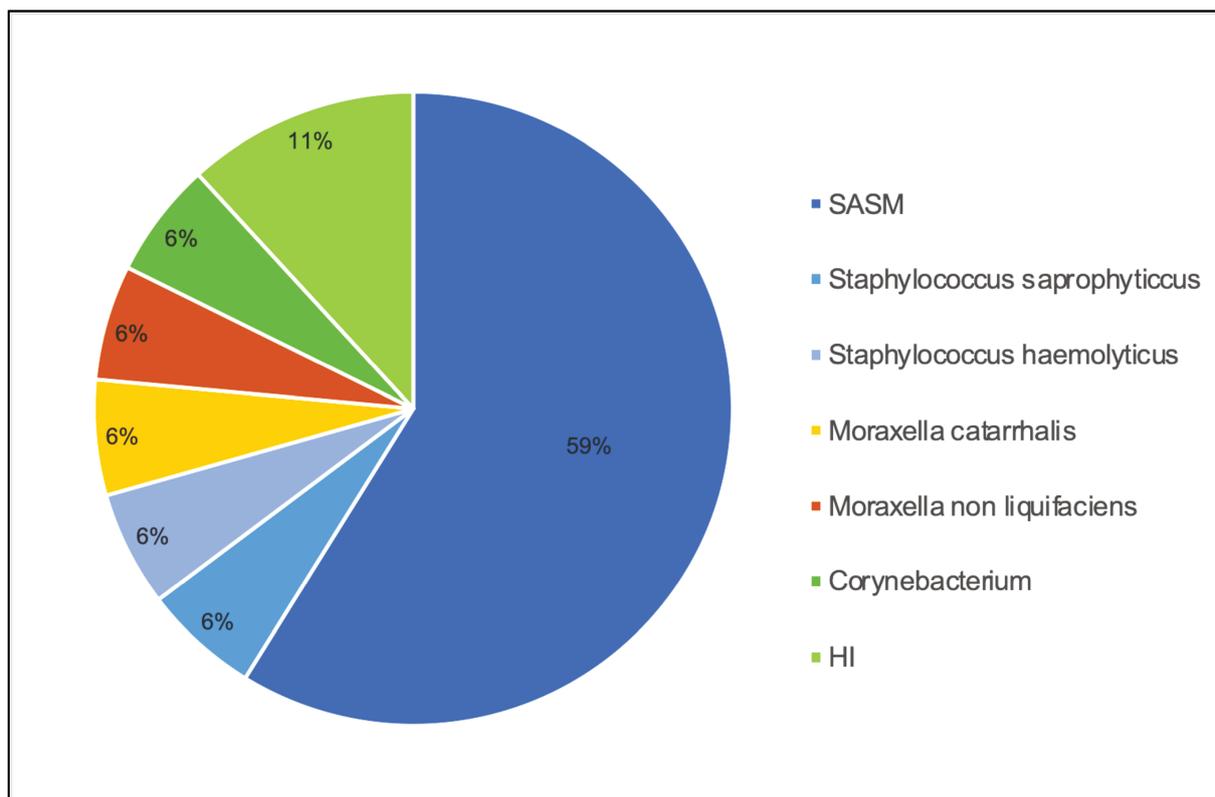
*‡ L'évaluation clinique était réalisée avec un délai moyen de 15 mois ( $\pm 6$  mois) après l'introduction de l'ETI.*

*\* Test de Wilcoxon, ns = non significatif*

## f. Portage bactérien nasal

Des prélèvements bactériologiques au méat moyen de chaque fosse nasale ont été réalisés dans la population adulte après l'introduction de l'ETI : 39% étaient colonisés par des pathogènes, 37% en mono colonisation et 2% en colonisations multiples. 12% des prélèvements étaient stériles et 49% montraient seulement une flore polymicrobienne ou une colonisation non pathogène par *Staphylococcus epidermidis*.

La répartition du portage bactérien était la suivante avec une majorité de *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (59%). Aucun *Pseudomonas aeruginosa* n'a été mis en évidence au sein de nos prélèvements.



**Figure 15 : Profil de portage bactérien rhinosinusal chez les adultes après introduction de l'ETI (N=47).**

L'évaluation clinique était réalisée avec un délai moyen de 17 mois ( $\pm 6,2$  mois) après l'introduction de l'ETI.

## IV. Discussion

La trithérapie ETI a considérablement changé la prise en charge et le pronostic des patients atteints de mucoviscidose. Plusieurs études ont montré des résultats prometteurs concernant l'atteinte rhinosinusienne. (32,49–54)

### 1. Discussion des résultats

#### a. Population

En tenant compte des études actuellement disponibles sur Pubmed, ce travail regroupe la plus grande population étudiant l'effet de l'ETI sur l'atteinte rhinosinusienne de la mucoviscidose. Nous avons choisi d'associer la population pédiatrique à la population adulte afin d'obtenir un effectif plus conséquent pour l'évaluation chiffrée des paramètres mesurés. Cette approche susceptible de masquer des spécificités de prise en charge est discutable. Elle a aussi été utilisée dans plusieurs études (54), (55) et (56).

Notre population était comparable aux autres études réalisées à l'exception du pourcentage de patients ayant eu une prise en charge chirurgicale. Il est mesuré à 18,2% chez les enfants et 34% chez les adultes pour notre population alors que les autres études rapportaient des proportions plus importantes allant de 67% à 95%. (51) (49) Cette différence pourrait s'expliquer par une atteinte rhinosinusienne moins sévère dans notre population, une meilleure observance du traitement médical local ou plus probablement par une approche thérapeutique lilloise privilégiant le traitement médicale face à une chirurgie dont l'efficacité est parfois limitée.

#### b. Évolution symptomatique

Nous avons mis en évidence une différence significative sur l'amélioration de l'obstruction nasale et des rhinorrhées. Néanmoins, nous n'avons pas mis en évidence d'effet statistiquement significatif sur la dysosmie, les douleurs sinusiennes et la gêne

globale. Ceci peut s'expliquer par l'absence de plainte rhinologique majeure notamment chez les enfants ou par l'absence d'amélioration fonctionnelle réelle. En effet, les études sont contradictoires concernant les effets de l'ETI sur l'olfaction. Tervo et al. (52) ont comparé l'évolution de l'item odorat du score SNOT-22 avant et à 3 mois de l'introduction de l'ETI. Ils ont montré une amélioration subjective de l'odorat à 3 mois de l'introduction de l'ETI. A l'inverse, Beswick et al. (57) ont mené une étude prospective évaluant l'odorat, par smell identification test et mesure des opacités de la fente olfactive sur TDM des sinus à l'introduction du traitement par ETI puis à 6 mois. Ils ne mettaient pas en évidence d'amélioration de l'odorat ni de différence sur le pourcentage d'opacification des fentes olfactives. De même, Castellanos et al. (58) ne décrivaient pas d'amélioration du score du sniffin' stick test après introduction d'un traitement par ETI. (Tableau 7)

Dans les différentes études retrouvées, l'évaluation des symptômes rhinologiques était réalisée par l'analyse des sous-domaines « symptômes rhinologiques » du score SNOT-22 sans évaluation et comparaison spécifique de chaque symptôme. Dans le travail de Bode et al. (55), 8 patients sous ETI bénéficiaient d'une évaluation par un médecin ORL avant l'introduction de l'ETI et à une moyenne de 9 mois après l'introduction de l'ETI. Ils décrivaient une amélioration des symptômes rhinologiques et de l'obstruction nasale chez 7 patients sur 8, mais aucune évaluation chiffrée ou analyse statistique n'a été menée.

Nous avons observé une tendance à l'amélioration du nombre d'exacerbations sinusiennes mais ce résultat était non significatif. Cela peut s'expliquer par le faible taux d'exacerbations sinusiennes, celles-ci étant souvent associées ou suivies d'une exacerbation pulmonaire rendant difficile l'évaluation a posteriori par les patients. Ce critère n'était pas évalué dans les différentes études retrouvées.

### **c. Évolution de la qualité de vie**

---

Nous n'avons pas pu réaliser d'analyse comparative du score SNOT-22 car nous ne disposons pas de ce score avant l'introduction du traitement. Le score SNOT-22 global (regroupant la population enfant et adulte) après introduction de l'ETI était de 19,2/110 soit une atteinte n'entraînant pas d'altération de la qualité de vie (43). De même, le score SN-5 était de 1,8/7, soit un score qui n'est pas associé à une atteinte rhinosinusienne (45).

Plusieurs études ont montré une amélioration significative de la qualité de vie après introduction de l'ETI. Bode et al. (55), Tervo BS et al. (52), Beswick et al. (50) et Di mango et al. (51) décrivaient une amélioration significative de SNOT-22 chez les adultes (Tableau 7).

L'impact d'un traitement préalable par un autre modulateur diffère selon les études. Douglas et al. (49) observaient une absence d'amélioration significative du score SNOT-22 en cas de prise antérieure de modulateurs. Au contraire, Di mango et al. montraient une amélioration plus importante du score SNOT-22 en cas de prise antérieure de modulateurs (51). Un antécédent de traitement par un premier modulateur aurait pu déjà améliorer suffisamment la qualité de vie des patients expliquant l'absence d'amélioration significative du score SNOT-22 lors de l'introduction secondaire de la trithérapie ETI.

Chez les enfants, une seule étude spécifique sur l'évaluation de la qualité de vie après introduction de l'ETI a été réalisée. Castellanos MS et al. (58) dans leur cohorte de 14 patients évaluant l'évolution de la qualité de vie par SN-5 chez les enfants de moins de 14 ans et SNOT-22 chez les enfants de plus de 14 ans décrivaient une amélioration significative du score SNOT-22 mais ils ne mettaient pas en évidence de différence significative sur le score SN-5 (Tableau 7). Ceci peut s'expliquer par l'effectif de petite

taille de ce groupe (3 patients) et la difficulté de mesurer efficacement la qualité de vie chez les enfants par hétéro-évaluation (58).

Uyttebroek et al. (32) ont mené une étude prospective comparative entre une population de patients atteints de mucoviscidose et bénéficiant d'un traitement modulateur (ETI 59%, tezacaftor/ivacaftor 16%, ivacaftor 8%, lumacaftor/ivacaftor 5%) et une population de patients atteints de mucoviscidose sans traitement par modulateur. Ils ne retrouvaient pas de différence significative sur le score SNOT-22 entre ces deux groupes (Tableau 7). Cependant, plusieurs limites existent dans cette étude pouvant expliquer des résultats discordants avec les autres études. Le groupe traitement regroupe différents protocoles de traitements par modulateurs empêchant de mettre en évidence spécifiquement l'effet de l'ETI. De plus, la population bénéficiant d'un traitement par modulateurs présentait de manière significative un phénotype plus sévère que la population non traitée par modulateurs. Ceci est à l'origine d'un biais de confusion et peut expliquer une absence de différence sur le score SNOT-22 entre une population sans modulateur avec une atteinte plus faible et moins retentissante et une population sous traitement modulateurs avec une atteinte plus importante et un score SNOT-22 plus important initialement.

Dans notre étude, 42,4% des enfants et 36,2% des adultes avaient déjà été traités par modulateurs. L'impact de ce traitement sur l'amélioration de la qualité de vie n'a pas pu être évalué faute de données pré-thérapeutiques. Cet antécédent de traitement par modulateurs ne modifiait pas les valeurs des scores SNOT-22 et SN-5 après initiation de l'ETI.

#### **d. Évolution endoscopique**

---

Nous avons mis en évidence une amélioration significative du score Lund-Kennedy et du score de taille des polypes de Lildholdt. Ces résultats sont concordants avec l'étude de Stapleton et al. (54) montrant une diminution significative du score Lund-Kennedy 9 mois après l'introduction de l'ETI (Tableau 7). Leur analyse en sous domaine décrivait une réduction significative des polypes et des croûtes et une diminution non significative de l'œdème et des sécrétions. La sévérité de l'atteinte tomodensitométrique initiale était prédictive d'une amélioration du score Lund-Kennedy après introduction du traitement.

A l'inverse, Uyttebroek et al. (32) ne montraient pas de différence significative entre le groupe de patients sans modulateur et le groupe de patients avec modulateurs (ETI, tezacaftor/ivacaftor, ivacaftor, lumacaftor/ivacaftor) sur le score Lund-Kennedy, ni sur le score de Davos gradant la taille des polypes (Tableau 7). Ils l'expliquent par un taux élevé de chirurgie sinusienne dans les deux groupes et donc des scores initiaux qui pouvaient être plus bas. Comme pour l'évaluation du SNOT-22 dans cette étude, les mêmes limites s'appliquent à ce résultat.

#### **e. Évolution tomodensitométrique**

---

Nous avons montré une amélioration significative du score de Lund-Mackay modifié. Ces résultats sont concordants avec ceux de Stapleton et al. (54), Tagliati et al. (59), Beswick et al. (50) et Sheikh et al. (56) retrouvant également une amélioration significative du score Lund-Mackay modifié, pour les deux premiers travaux, et Lund-Mackay classique, pour les deux autres travaux, après introduction de l'ETI (Tableau 7).

Un antécédent de chirurgie sinusienne était associé à une amélioration du score Lund-Mackay modifié dans l'étude de Stapleton et al. (54) pouvant suggérer qu'une

amélioration du drainage sinusien par une chirurgie antérieure facilite l'élimination du mucus lors du rétablissement de la fonction de la protéine CFTR par ETI.

Uyttebroek et al., malgré les limites évoquées plus hauts, montraient une différence significative du score Lund-Mackay modifié entre les patients traités par modulateurs et ceux sans modulateur (32). Pour ce score de Lund-Mackay modifié, ils ont réalisé une analyse en sous-groupes selon les modulateurs et retrouve un résultat statistiquement significatif sur le sous-groupe ETI.

#### **f. Colonisation bactérienne nasale**

---

Nous n'avons pas mis en évidence de *Pseudomonas aeruginosa* sur les prélèvements nasaux réalisés après introduction de l'ETI. Ceci peut traduire soit une suppression de cette colonisation bactérienne grâce à l'ETI ou bien un défaut de mise en évidence de celle-ci. L'amélioration concomitante du score endoscopique suggère une amélioration du drainage muco-ciliaire et donc potentiellement une diminution du risque de portage pathogène au niveau nasosinusal.

Uyttebroek et al. observait aussi une moindre colonisation nasale par des bactéries pathogènes (principalement *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*) dans le groupe de patients sous traitements modulateurs (53% versus 28%) (32).

Au-delà de l'amélioration symptomatique, cette donnée microbiologique permet de supposer que le traitement par modulateurs contribue à supprimer l'effet néfaste de potentielles niches bactériennes rhinosinusiennes sur le poumon, augmentant ainsi son efficacité sur la fonction pulmonaire et les exacerbations infectieuses basses.

## **g. Évolution de la charge thérapeutique nasale**

Dans notre étude, nous avons constaté une diminution significative de l'utilisation des lavages aux solutions salines et de la corticothérapie locale, principales thérapeutiques utilisées dans notre cohorte. Dans les autres études utilisant le même algorithme thérapeutique, les résultats ne sont pas toujours retrouvés. La cohorte de Shiekh et al. (53) montrait une diminution de l'utilisation des solutions salines et des corticoïdes locaux. Au contraire, Uyttebroek et al. (32) n'observaient pas de différence significative d'utilisation des solutions salines et de corticoïdes nasaux entre leurs deux populations de patients, sans et avec traitements modulateurs. Beswick et al. (56) montraient une charge thérapeutique nasale similaire après l'introduction du traitement par ETI. Cette dernière étude se caractérise néanmoins par des prises en charge thérapeutiques différentes avec un recours fréquent à la dornase alpha et une utilisation plus limitée des solutions salines (12%).

Ainsi, l'effet sur la charge thérapeutique nasale, quelle que soit la stratégie thérapeutique médicale utilisée, n'est pas univoque et n'aboutit pas forcément à une réduction des traitements locaux. Ce résultat peut être influencé par l'impact des protocoles d'éducation thérapeutique et les conditions de prescription de ces traitements (suivi clinique standard en routine clinique ou protocole de recherche avec suivi rapproché). La diminution de l'utilisation des traitements locaux n'a, en tout cas, pas eu d'impact négatif sur le devenir de nos patients et sur l'aspect endoscopique.

## **2. Forces et faiblesses méthodologiques**

La principale limite de cette étude concerne le caractère rétrospectif du recueil des données symptomatique et endoscopique pré-ETI. En effet, celle-ci a été réalisée par interprétation des descriptions des consultations et crée donc un biais non différentiel liés au mode d'évaluation. Par ailleurs, le fait de demander spécifiquement l'évaluation

d'un symptôme peut mener à un biais de suggestion entraînant une surévaluation de celui-ci qui n'aurait pas été décrit en l'absence de question spécifique. Le score endoscopique de Lund-Kennedy pré-ETI a également pu être sous-évalué avec une cotation moins précise, devant des descriptions moins systématiques sur les courriers de consultation. En effet, le score de Lund-Kennedy initial dans nos populations est inférieur à celui de 6 décrit dans la cohorte de Stapleton et al. (54) à l'introduction de l'ETI. En revanche, l'évaluation du score de taille des polypes est plus représentatif car recherché et décrit systématiquement lors des consultations.

Nos résultats sont concordants avec les autres études décrites, qui pour la plupart sont prospectives. L'absence de groupe contrôle est également une des limites de ce travail. Cependant, au vu de l'histoire naturelle de la rhinosinusite chronique, il est peu probable qu'il y ait eu une amélioration spontanée des différents paramètres étudiés sans traitement par ETI et le recrutement d'un groupe contrôle comparable qui ne recevrait pas la trithérapie ETI ne serait pas éthiquement recevable au vu du bénéfice clinique apporté par ce traitement.

L'utilisation de critères à la fois objectifs et subjectifs mesurant l'atteinte rhinosinusienne et la taille de notre population sont des forces qui consolident la valeur de nos résultats.

### **3. Perspectives**

Un point de réflexion consiste en la possibilité de recourir aux modulateurs en cas d'atteinte rhinosinusienne majeure sans retentissement pulmonaire prononcé. Bien que peu fréquente, cette situation peut poser problème en l'absence d'AMM des modulateurs pour la rhinosinusite chronique.

Chez ces patients en échec du traitement médical local, un traitement par la trithérapie ETI pourrait améliorer la qualité de vie, la symptomatologie et l'aspect endoscopique et scanographique. Ils permettraient ainsi de sursoir aux indications chirurgicales avec leurs risques anatomiques périorbitaires et basicraniens. Beswick et al. (60), dans leur cohorte de 60 patients atteints de rhinosinusite chronique secondaire à une mucoviscidose, ont analysé les facteurs associés à une chirurgie endoscopique fonctionnelle. Ils montrent que l'absence de traitement par ETI chez ces patients est logiquement associée à une augmentation des chirurgies sinusiennes. En ce sens, la dernière recommandation ORL de prise en charge de la rhinosinusite dans la mucoviscidose (28) suggère de considérer les modulateurs de CFTR pour les indications isolées de rhinosinusite chronique. Une revue récente de la littérature par Tyler et al. (61), de quatre études ((50,51,54,57)) analysant l'effet de la trithérapie par ETI sur l'atteinte rhinosinusienne de la mucoviscidose, préconise d'introduire cette thérapie dans les rhinosinusites chroniques secondaires à une mucoviscidose.

Notre étude confirme que l'utilisation de la trithérapie ETI modifie grandement la place de l'ORL dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose. La disparition des signes fonctionnels, la normalisation des imageries, la disparition du portage microbien ou la restauration d'une flore banale diminuent l'impact de l'atteinte rhinosinusienne sur le devenir pulmonaire des patients.

La chirurgie qui pouvait se discuter dans les situations d'échec du traitement médical local sur les symptômes ou en cas d'exacerbations pulmonaires difficilement contrôlées va devenir dans ce contexte une option thérapeutique marginale réservée aux éventuelles complications mucocœliques ou infectieuses non spécifiques.

L'ouverture de l'usage des modulateurs à une plus grande proportion de patients permettra à terme d'alléger la prise en charge ORL au profit des patients mais aussi des praticiens pouvant être dépourvus devant ces situations autrefois difficilement contrôlables.

**Tableau 7 : Résumé des études évaluant l'effet de l'ETI sur l'atteinte rhinosinusienne de la mucoviscidose**

| Auteur                               | Type d'étude                 | Année        | Age                             | Nb.      | Traitement modulateur                                      | Délai évaluation                             | Résultats  |
|--------------------------------------|------------------------------|--------------|---------------------------------|----------|--|--|--|
| DiMango et al.                       | Prospective                  | 2020         | >=18ans<br>Médiane 34           | 43       | ETI  | 3 mois                                       | Amélioration significative SNOT-22 de 10,4 avec meilleure amélioration si prise antérieure de modulateurs.   |
| DiMango et al.                       | Prospective                  | 2020         | >=18                            | 43       | ETI  | 3 mois                                       | Association statistiquement significative entre amélioration symptômes extranasaux du SNOT-22 et symptômes respiratoires du CFQR   |
| Douglas et al.                       | Rétrospective                | 2020         | Médiane 29,92<br>>=18,          | 25       | ETI  | 5 mois                                       | Amélioration significative SNOT-22 de 11,3 en l'absence de prise antérieure d'autre modulateur. Absence d'amélioration significative en cas de prise antérieure d'un autre modulateur.   |
| Beswick et al.                       | Prospective                  | 2021         | Médiane 33,9                    | 25       | ETI  | 6 mois                                       | Amélioration significative du score Lund Mackay modifié de 3,5 et du % opacification sinusienne de 22,9%.<br>Pas d'amélioration sur l'odorat avec absence d'amélioration du SIT et absence d'amélioration du % d'opacification des fentes olfactives.  |
| Beswick et al.                       | Prospective                  | 2021         | >=18 ans<br>Médiane 33,9        | 25       | ETI  | 6 mois                                       | Absence de retentissement de l'olfaction sur la qualité de vie avant introduction d'ETI mais amélioration significative du test après ETI sans atteindre la différence minimale cliniquement importante.   |
| Shakir et al.                        | Prospective                  | 2022         | 32,5                            | 32       | ETI  | 6 mois                                       | Amélioration significative SNOT-20 de 16,5   |
| Stapleton et al.                     | Prospective                  | 2022         | 12-60                           | 28       | ETI  | 9 mois                                       | Amélioration significative SNOT-22 (persistant 6 mois), score de Lund-Kennedy de 4, score de Lund-Mackay modifié de 4.   |
| Castellanos et al.                   | Prospective                  | 2022         | 12,1-21,7                       | 14       | ETI  | 8,3 mois<br>(SN-5)<br>17,4 mois<br>(SNOT-22) | Amélioration significative SNOT-22 de 10,4. Amélioration non significative SN-5.<br>Pas d'amélioration du sniffin' sticks test.  |
| Bode et al.                          | Rétrospective                | 2023         | 11-56<br>>=18,<br>Médiane 35,25 | 43       | ETI  | 9,3 mois                                     | Amélioration subjective symptômes et endoscopique (pas d'utilisation de score, pas d'analyse statistique).   |
| Tervo et al.                         | Prospective                  | 2023         | Médiane 35,25                   | 41       | ETI  | 3 mois                                       | Amélioration significative SNOT-22. Amélioration subjective de l'odorat.   |
| Sheikh et al.                        | Prospective                  | 2023         | Médiane 18,5                    | 64       | ETI  | 1 an   | Amélioration significative du score Lund-Mackay de 2,5, du score Sheikh-Lind de 1,4<br>Réduction du portage bactérien avec réduction mise en évidence <i>pseudomonas aeruginosa</i> et SASM.   |
| Uyftbroek et al.                     | Prospective                  | 2022         | >=18<br>Médiane 33              | 122      | ETI, tezacaftor/ivacaftor, ivacaftor, lumacaftor/ivacaftor | 10 mois                                      | Comparaison entre populations sans et avec modulateurs :<br>Différence significative sur score Lund-Mackay modifié et et colonisation bactérienne (en baisse) mais pas de différence significative sur LK, SNOT 22, score Davos modifié.<br>Pas de différence significative sur la charge thérapeutique nasale.. |
| Tagliati et al. Wucherpfennig et al. | Rétrospective<br>Prospective | 2022<br>2022 | 18-67<br>19-55<br>Médiane 31    | 48<br>19 | ivacaftor/lumacaftor<br>ETI                                | 1 an   | Amélioration significative SNOT-22 de 12,4 (persistant 6 mois), mLm de 3,2 et score Sheikh-Lind de 2,2.  |
| Notre étude                          | Rétrospective                | 2023         | Médiane 25                      | 80       | ETI  | 15 mois                                      | Amélioration significative score IRM CRS-MRI.<br>Amélioration significative de EVN rhinothée et obstruction nasale, score de Lund-Kennedy, score de Lund-Mackay modifié et utilisation de solutions salines et corticothérapie locale.   |

## **V. Conclusion**

Notre étude a exploré l'évolution de l'atteinte rhinosinusienne de la mucoviscidose par la trithérapie ETI. Nous avons mis en évidence une amélioration de la symptomatologie d'obstruction nasale et de rhinorrhée associée à une réduction de la charge thérapeutique nasale, une régression des polypes nasaux et une amélioration de l'aspect endoscopique et scanographique de la rhinosinusite chronique. Ces évolutions permettent une amélioration de la qualité de vie globale et une réduction du réservoir bactérien nasal pour les patients participant indirectement à une amélioration de leur état respiratoire.

## Références

1. Sanders DB, Fink AK. Background and Epidemiology. *Pediatr Clin North Am.* août 2016;63(4):567-84.
2. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet Lond Engl.* 19 nov 2016;388(10059):2519-31.
3. Vaincre la mucoviscidose. *Registre français de la mucoviscidose. Bilan des données 2022.* [Internet]. 2023 sept [cité 27 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/registredelamuco>.
4. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science.* 8 sept 1989;245(4922):1073-80.
5. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med.* janv 2020;8(1):65-124.
6. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell Mol Life Sci CMLS.* janv 2017;74(1):93-115.
7. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci CMLS.* janv 2017;74(1):129-40.
8. Lee SE, Farzal Z, Daniels MLA, Thorp BD, Zanation AM, Senior BA, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy: A Review for the Otolaryngologist. *Am J Rhinol Allergy.* juill 2020;34(4):573-80.
9. Johnson BJ, Choby GW, O'Brien EK. Chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis—Current management and new treatments. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* juin 2020;5(3):368-74.
10. Freitas MR de, Vasconcelos DN, Freitas AE de HA, Maia Filho JH, Castro e Silva C de. Nasal endoscopic and CT scan alterations of the paranasal sinuses as predictors of severity in patients with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* août 2013;79(4):480-6.
11. Casserly P, Harrison M, O'Connell O, O'Donovan N, Plant BJ, O'Sullivan P. Nasal endoscopy and paranasal sinus computerised tomography (CT) findings in an Irish cystic fibrosis adult patient group. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* nov 2015;272(11):3353-9.
12. Habib ARR, Buxton JA, Singer J, Wilcox PG, Javer AR, Quon BS. Association between Chronic

*Rhinosinusitis and Health-Related Quality of Life in Adults with Cystic Fibrosis. Ann Am Thorac Soc. août 2015;12(8):1163-9.*

13. Le C, McCrary HC, Chang E. Cystic Fibrosis Sinusitis. *Adv Otorhinolaryngol.* 2016;79:29-37.

14. Zemke AC, Nouraié SM, Moore J, Gaston JR, Rowan NR, Pilewski JM, et al. Clinical predictors of cystic fibrosis chronic rhinosinusitis severity. *Int Forum Allergy Rhinol.* juill 2019;9(7):759-65.

15. Berkhout MC, Rijntjes E, El Bouazzaoui LH, Fokkens WJ, Brimicombe RW, Heijerman HGM. Importance of bacteriology in upper airways of patients with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* sept 2013;12(5):525-9.

16. Digoy GP, Dunn JD, Stoner JA, Christie A, Jones DT. Bacteriology of the paranasal sinuses in pediatric cystic fibrosis patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* juill 2012;76(7):934-8.

17. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* mars 2012;50(1):1-12.

18. Tipirneni KE, Woodworth BA. Medical and Surgical Advancements in the Management of Cystic Fibrosis Chronic Rhinosinusitis. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* mars 2017;5(1):24-34.

19. Feuillet-Fieux MN, Lenoir G, Sermet I, Elie C, Djadi-Prat J, Ferrec M, et al. Nasal polyposis and cystic fibrosis(CF): review of the literature. *Rhinology.* août 2011;49(3):347-55.

20. Safi C, Zheng Z, Dimango E, Keating C, Gudis DA. Chronic Rhinosinusitis in Cystic Fibrosis: Diagnosis and Medical Management. *Med Sci Basel Switz.* 22 févr 2019;7(2):32.

21. Hamilos DL. Chronic Rhinosinusitis in Patients with Cystic Fibrosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(4):605-12.

22. Orlandi RR, Wiggins RH. Radiological sinonasal findings in adults with cystic fibrosis. *Am J Rhinol Allergy.* 2009;23(3):307-11.

23. Kang SH, Piltcher OB, Dalcin P de TR. Sinonasal alterations in computed tomography scans in cystic fibrosis: a literature review of observational studies. *Int Forum Allergy Rhinol.* mars 2014;4(3):223-31.

24. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology*. 1 avr 2020;58(2):82-111.
25. Berkhout MC, van Velzen AJ, Touw DJ, de Kok BM, Fokkens WJ, Heijerman HGM. Systemic absorption of nasally administered tobramycin and colistin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother*. nov 2014;69(11):3112-5.
26. Mainz JG, Schädlich K, Schien C, Michl R, Schelhorn-Neise P, Koitschev A, et al. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway *Pseudomonas aeruginosa* colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:209-17.
27. Mainz JG, Schien C, Schiller I, Schädlich K, Koitschev A, Koitschev C, et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. juill 2014;13(4):461-70.
28. Kimple AJ, Senior BA, Naureckas ET, Gudis DA, Meyer T, Hempstead SE, et al. Cystic Fibrosis Foundation otolaryngology care multidisciplinary consensus recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. sept 2022;12(9):1089-103.
29. Okafor S, Kelly KM, Halderman AA. Management of Sinusitis in the Cystic Fibrosis Patient. *Immunol Allergy Clin North Am*. mai 2020;40(2):371-83.
30. Liang J, Higgins TS, Ishman SL, Boss EF, Benke JR, Lin SY. Surgical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. oct 2013;3(10):814-22.
31. Zheng Z, Safi C, Gudis DA. Surgical Management of Chronic Rhinosinusitis in Cystic Fibrosis. *Med Sci Basel Switz*. 7 avr 2019;7(4):57.
32. Uyttebroek S, Dupont L, Jorissen M, Van Gerven L. Upper Airway Disease in Adults with Cystic Fibrosis in the Era of CFTR Modulators. *The Laryngoscope*. 13 mars 2023.
33. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 23 nov 2017;377(21):2024-35.
34. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, Van Der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-

*Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. N Engl J Med. 23 nov 2017;377(21):2013-23.*

35. *Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med. 16 juill 2015;373(3):220-31.*

36. *Gostelie R, Stegeman I, Berkers G, Bittermann J, Ligtenberg-van der Drift I, Kipshagen PJ van, et al. The impact of ivacaftor on sinonasal pathology in S1251N-mediated cystic fibrosis patients. PloS One. 2020;15(7):e0235638.*

37. *Sheikh SI, Long FR, McCoy KS, Johnson T, Ryan-Wenger NA, Hayes D. Ivacaftor improves appearance of sinus disease on computerised tomography in cystic fibrosis patients with G551D mutation. Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg. févr 2015;40(1):16-21.*

38. *McCormick J, Cho DY, Lampkin B, Richman J, Hathorne H, Rowe SM, et al. Ivacaftor improves rhinologic, psychologic, and sleep-related quality of life in G551D cystic fibrosis patients. Int Forum Allergy Rhinol. mars 2019;9(3):292-7.*

39. *République française. Arrêté du 14 décembre 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Journal officiel, n°0294 du 20 décembre 2022, texte 24.*

40. *Gillett S, Hopkins C, Slack R, Browne JP. A pilot study of the SNOT 22 score in adults with no sinonasal disease. Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg. oct 2009;34(5):467-9.*

41. *Rudmik L, Hopkins C, Peters A, Smith TL, Schlosser RJ, Soler ZM. Patient-reported outcome measures for adult chronic rhinosinusitis: A systematic review and quality assessment. J Allergy Clin Immunol. déc 2015;136(6):1532-1540.e2.*

42. *Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg. oct 2009;34(5):447-54.*

43. *Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. Rhinology. juin 2016;54(2):129-33.*

44. Habib ARR, Quon BS, Buxton JA, Alsaleh S, Singer J, Manji J, et al. The Sino-Nasal Outcome Test-22 as a tool to identify chronic rhinosinusitis in adults with cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rhinol.* déc 2015;5(12):1111-7.
45. Gargula S, Luscan R, Drummond D, Denoyelle F, Couloigner V, Leboulanger N, et al. French translation and validation of the Sinus and Nasal Quality of Life Survey (SN-5) in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* juin 2021;145:110706.
46. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* sept 1997;117(3 Pt 2):S35-40.
47. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melén I, Stierna P, Bende M. Evaluation of methods for endoscopic staging of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol (Stockh).* janv 2000;120(1):72-6.
48. Do BA, Lands LC, Mascarella MA, Fanous A, Saint-Martin C, Manoukian JJ, et al. Lund-Mackay and modified Lund-Mackay score for sinus surgery in children with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* août 2015;79(8):1341-5.
49. Douglas JE, Civantos AM, Locke TB, Sweis AM, Hadjiliadis D, Hong G, et al. Impact of novel CFTR modulator on sinonasal quality of life in adult patients with cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rhinol.* févr 2021;11(2):201-3.
50. Beswick DM, Humphries SM, Balkissoon CD, Strand M, Vladar EK, Lynch DA, et al. Impact of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Therapy on Chronic Rhinosinusitis and Health Status: Deep Learning CT Analysis and Patient-reported Outcomes. *Ann Am Thorac Soc.* janv 2022;19(1):12-9.
51. DiMango E, Overdeest J, Keating C, Francis SF, Dansky D, Gudis D. Effect of highly effective modulator treatment on sinonasal symptoms in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* mai 2021;20(3):460-3.
52. Tervo JP, DiMango E, Gudis DA, Keating C, Zhang Y, Leu CS, et al. Olfaction, body mass index, and quality of life with cystic fibrosis combination therapy. *Int Forum Allergy Rhinol.* 10 juin 2023;
53. Sheikh S, Ho ML, Eisner M, Gushue C, Paul G, Holtzlander M, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor Therapy for Chronic Sinus Disease in Cystic Fibrosis. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* 7 sept 2023;
54. Stapleton AL, Kimple AJ, Goralski JL, Nouraie SM, Branstetter BF, Shaffer AD, et al. Elexacaftor-

*Tezacaftor- Ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. sept 2022;21(5):792-9.*

55. *Bode SFN, Rapp H, Lienert N, Appel H, Fabricius D. Effects of CFTR-modulator triple therapy on sinonasal symptoms in children and adults with cystic fibrosis. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg. juill 2023;280(7):3271-7.*

56. *Sheikh S, Ho ML, Eisner M, Gushue C, Paul G, Holtzlander M, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor Therapy for Chronic Sinus Disease in Cystic Fibrosis. JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg. 7 sept 2023;e232701.*

57. *Beswick DM, Humphries SM, Balkissoon CD, Strand M, Vladar EK, Ramakrishnan VR, et al. Olfactory dysfunction in cystic fibrosis: Impact of CFTR modulator therapy. J Cyst Fibros. mars 2022;21(2):e141-7.*

58. *Castellanos CX, Osterbauer B, Hasday S, Keens TG, Koempel J, Ference EH. Improvement in sinonasal quality-of-life indicators for pediatric patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. Int Forum Allergy Rhinol. janv 2023;13(1):72-5.*

59. *Tagliati C, Pantano S, Lanni G, Battista D, Marcucci M, Fogante M, et al. Sinus Disease Grading on Computed Tomography Before and After Modulating Therapy in Adult Patients with Cystic Fibrosis. J Belg Soc Radiol. 14 juin 2022;106(1):57.*

60. *Beswick DM, Han EJ, Mace JC, Markarian K, Alt JA, Bodner TE, et al. Factors that predict pursuing sinus surgery in the era of highly effective modulator therapy. Int Forum Allergy Rhinol. 19 sept 2023;*

61. *Merrill TB, Tyes J, Woodard TD. Is Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Effective in Treating Sinonasal Disease in Patients with Cystic Fibrosis? The Laryngoscope. 7 août 2023;*

## **Annexes**

Annexe 1 : Score SNOT-22

Annexe 2 : Score SN-5

Annexe 3 : Score endoscopique de Lund-Kennedy

Annexe 4 : Scores tomodensitométriques de Lund-Mackay et Lund-Mackay modifié

## Annexe 1 : Score SNOT-22

### Sino-Nasal Outcome Test-22 (Test d'impact des symptômes sino-nasaux-22)

Vous trouverez ci-dessous une liste de symptômes et de conséquences sociales et/ou émotionnelles liées à votre pathologie nasale. Nous aimerions en apprendre davantage sur ces problèmes et apprécierions que vous répondiez aux questions suivantes au meilleur de vos capacités. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses et vous seul(e) pouvez nous donner ces informations. Veuillez évaluer vos problèmes, tels qu'ils se sont présentés durant les deux dernières semaines. Nous vous remercions pour votre participation

En considérant la sévérité du problème quand il survient et la fréquence avec laquelle il survient, veuillez coter chaque item ci-dessous en **entourant** le chiffre qui correspond à votre ressenti, en utilisant l'échelle suivante →

|  | Aucun problème | Problème très léger | Problème léger | Problème modéré | Problème sévère | Problème très sévère |
|--|----------------|---------------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------------|
| 1. Besoin de se moucher  | 0              | 1                   | 2              | 3               | 4               | 5                    |
| 2. Eternuements  | 0              | 1                   | 2              | 3               | 4               | 5                    |
| 3. Nez qui coule   | 0              | 1                   | 2              | 3               | 4               | 5                    |
| 4. Toux  | 0              | 1                   | 2              | 3               | 4               | 5                    |
| 5. Écoulement nasal postérieur (dans la gorge)                       | 0              | 1                   | 2              | 3               | 4               | 5                    |
| 6. Écoulement nasal épais  | 0              | 1                   | 2              | 3               | 4               | 5                    |
| 7. Oreilles bouchées   | 0              | 1                   | 2              | 3               | 4               | 5                    |
| 8. Vertiges  | 0              | 1                   | 2              | 3               | 4               | 5                    |
| 9. Douleur/pression dans l'oreille                                   | 0              | 1                   | 2              | 3               | 4               | 5                    |
| 10. Douleur/pression faciale   | 0              | 1                   | 2              | 3               | 4               | 5                    |
| 11. Difficulté pour s'endormir                                       | 0              | 1                   | 2              | 3               | 4               | 5                    |
| 12. Se réveiller la nuit   | 0              | 1                   | 2              | 3               | 4               | 5                    |
| 13. Manque d'une bonne nuit de sommeil (mauvaise qualité de sommeil) | 0              | 1                   | 2              | 3               | 4               | 5                    |
| 14. Se réveiller fatigué   | 0              | 1                   | 2              | 3               | 4               | 5                    |
| 15. Fatigue (durant la journée)                                      | 0              | 1                   | 2              | 3               | 4               | 5                    |
| 16. Baisse de productivité (rendement, efficacité)                   | 0              | 1                   | 2              | 3               | 4               | 5                    |
| 17. Baisse de concentration  | 0              | 1                   | 2              | 3               | 4               | 5                    |
| 18. Frustration/agitation/irritabilité                               | 0              | 1                   | 2              | 3               | 4               | 5                    |
| 19. Baisse de moral (tristesse)                                      | 0              | 1                   | 2              | 3               | 4               | 5                    |
| 20. Gêne/inconfort   | 0              | 1                   | 2              | 3               | 4               | 5                    |
| 21. Perturbation du goût, de l'odorat                                | 0              | 1                   | 2              | 3               | 4               | 5                    |
| 22. Obstruction/congestion nasale                                    | 0              | 1                   | 2              | 3               | 4               | 5                    |

TOTAL: \_\_\_\_\_

TOTAL GÉNÉRAL : \_\_\_\_\_

## Annexe 2 : Score SN-5

**INSTRUCTIONS :** Parents, aidez-nous s'il vous plaît à évaluer le retentissement des problèmes de nez et de sinus de votre enfant sur sa qualité de vie en cochant une seule case par question. Merci.

|  |   |                                  |  |
|--|---|----------------------------------|--|
| <p><b>INFECTION SINUSIENNE</b> : écoulement nasal ou par l'arrière dans la gorge, mauvaise haleine, toux pendant la journée, maux de tête, douleur faciale continue ou pulsatile. Est-ce que cela a été un problème pour votre enfant au cours des 4 dernières semaines ?</p>                            |   |                                  |  |
| <input type="checkbox"/> Jamais  | <input type="checkbox"/> Exceptionnellement | <input type="checkbox"/> Parfois | <input type="checkbox"/> Presque tout le temps |
|  | <input type="checkbox"/> Rarement           | <input type="checkbox"/> Souvent | <input type="checkbox"/> Tout le temps         |
| <p><b>OBSTRUCTION NASALE</b> : nez bouché ou encombré, congestion nasale, diminution ou perte de l'odorat, difficulté à respirer la bouche fermée. Est-ce que cela a été un problème pour votre enfant au cours des 4 dernières semaines ?</p>   |   |                                  |  |
| <input type="checkbox"/> Jamais  | <input type="checkbox"/> Exceptionnellement | <input type="checkbox"/> Parfois | <input type="checkbox"/> Presque tout le temps |
|  | <input type="checkbox"/> Rarement           | <input type="checkbox"/> Souvent | <input type="checkbox"/> Tout le temps         |
| <p><b>SYMPTÔMES ALLERGIQUES</b> : éternuements, nez ou yeux qui grattent, besoin de se frotter le nez ou les yeux, yeux qui larmoient. Est-ce que cela a été un problème pour votre enfant au cours des 4 dernières semaines ?</p>   |   |                                  |  |
| <input type="checkbox"/> Jamais  | <input type="checkbox"/> Exceptionnellement | <input type="checkbox"/> Parfois | <input type="checkbox"/> Presque tout le temps |
|  | <input type="checkbox"/> Rarement           | <input type="checkbox"/> Souvent | <input type="checkbox"/> Tout le temps         |
| <p><b>RETENTISSEMENT EMOTIONNEL</b> : irritabilité, frustration, tristesse, agitation ou trouble du sommeil à cause de ses problèmes de nez ou de sinus. Est-ce que cela a été un problème pour votre enfant au cours des 4 dernières semaines ?</p>   |   |                                  |  |
| <input type="checkbox"/> Jamais  | <input type="checkbox"/> Exceptionnellement | <input type="checkbox"/> Parfois | <input type="checkbox"/> Presque tout le temps |
|  | <input type="checkbox"/> Rarement           | <input type="checkbox"/> Souvent | <input type="checkbox"/> Tout le temps         |
| <p><b>LIMITATION DES ACTIVITES</b> : absentéisme scolaire, retentissement sur les activités périscolaires, réduction du temps consacré à la famille et aux amis à cause de ses problèmes de nez ou de sinus. Est-ce que cela a été un problème pour votre enfant au cours des 4 dernières semaines ?</p> |   |                                  |  |
| <input type="checkbox"/> Jamais  | <input type="checkbox"/> Exceptionnellement | <input type="checkbox"/> Parfois | <input type="checkbox"/> Presque tout le temps |
|  | <input type="checkbox"/> Rarement           | <input type="checkbox"/> Souvent | <input type="checkbox"/> Tout le temps         |

**AU TOTAL,** Comment évalueriez-vous la qualité de vie de votre enfant compte-tenu de ses problèmes de nez ou de sinus ? (entourez un chiffre)



### Annexe 3 : Score endoscopique de Lund-Kennedy

|   |
|---|
| <b>Score de Lund-Kennedy</b><br>(Lund et Kennedy, 1995) |
|---|

|                    | Fosse nasale droite | Fosse nasale gauche |
|--------------------|---------------------|---------------------|
| Polypes (0,1,2)    |                     |                     |
| Œdème (0,1,2)      |                     |                     |
| Sécrétions (0,1,2) |                     |                     |
| Croûtes (0,1,2)    |                     |                     |
| Fibrose (0,1,2)    |                     |                     |

**Polypes :**

- 0 : absence
- 1 : polype(s) limité(s) au méat moyen
- 2 : polype(s) étendu(s) à la fosse nasale

**Œdème :**

- 0 : absence
- 1 : œdème modéré
- 2 : dégénérescence polypoïde

**Sécrétions :**

- 0 : absence
- 1 : sécrétions claires
- 2 : sécrétions épaisses et/ou muco-purulentes

**Croûtes :**

- 0 : absence
- 1 : modérées
- 2 : sévères

**Fibrose :**

- 0 : absence
- 1 : modérée
- 2 : sévère

## Annexe 4 : Scores tomodensitométriques de Lund-Mackay et Lund-Mackay modifié

### Scores de Lund-Mackay et Lund-Mackay modifié

|                                | Droit | Gauche |
|--------------------------------|-------|--------|
| Sinus maxillaire (0,1,2)       |       |        |
| Ethmoïde antérieur (0,1,2)     |       |        |
| Ethmoïde postérieur (0,1,2)    |       |        |
| Sinus sphénoïdal (0,1,2)       |       |        |
| Sinus frontal (0,1,2)          |       |        |
| Complexe ostio-méatal (0 ou 2) |       |        |

Pour chaque sinus :

- 0 : absence d'opacification
- 1 : opacification partielle
- 2 : opacification complète

Complexe ostio-méatal :

- 0 : obstrué
- 2 : non obstrué

Score Lund-Mackay : /24

Score de Lund-Mackay modifié :  $\text{Score Lund-Mackay} \times 24 / (24 - 2 \times \text{nombre sinus aplasique(s)})$

**AUTEURE**

**Nom : JOLY**

**Prénom : Apolline**

**Date de soutenance : 18 octobre 2023**

**Titre de la thèse : Évolution de l'atteinte rhinosinusienne dans la mucoviscidose traitée par la trithérapie Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor**

**Thèse - Médecine - Lille 2023**

**Cadre de classement :** Oto-Rhino-Laryngologie

**DES :** Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale

**Mots-clés :** Mucoviscidose, trithérapie Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor ; rhinosinusite chronique ; polypes

**Contexte :** L'atteinte ORL dans la mucoviscidose se manifeste par une rhinosinusite chronique présente chez un grand nombre de patients. Les modulateurs de la protéine CFTR et notamment la trithérapie par Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (ETI) ont permis une nette amélioration de l'atteinte pulmonaire. Peu d'études ont pour l'instant évalué son effet sur l'atteinte rhinosinusienne dans la mucoviscidose. Le but de ce travail était d'évaluer l'évolution de la rhinosinusite chronique après introduction de l'ETI.

**Matériel et Méthode :** Une étude observationnelle rétrospective a été menée. Le critère de jugement principal était l'amélioration des signes fonctionnels rhinologiques. Les critères de jugement secondaires regroupaient l'évolution des scores endoscopiques de Lund-Kennedy et de Lildholdt, du score tomодensitométrique de Lund-Mackay modifié, de la charge thérapeutique nasale et des exacerbations sinusiennes. La colonisation bactérienne et la qualité de vie après ETI étaient également étudiées.

**Résultats :** Nous avons étudié 80 patients traités par ETI suivis aux CRCM du CHU de Lille. Nous avons mis en évidence une amélioration significative de l'obstruction nasale ( $p < 0,05$ ) et de la rhinorrhée ( $p < 0,02$ ), des scores endoscopiques de Lund-Kennedy ( $1,92 \pm 1,8$  *versus*  $4,01 \pm 2,9$  ;  $p < 0,0001$ ) et de Lildholdt ( $0$  (IQR  $0,1$ ) *versus*  $2$  (IQR  $1,3$ ) ;  $p < 0,0001$ ) et du score tomодensitométrique de Lund-Mackay modifié ( $6,9 \pm 3,3$  *versus*  $12,7 \pm 4$  ;  $p < 0,0001$ ). Nous avons également montré une diminution significative de la charge thérapeutique nasale pour les corticoïdes locaux ( $p = 0,0001$ ) et lavages de nez par solutions salines ( $p = 0,01$ ).

**Conclusion :** Cette étude montre que l'utilisation de l'ETI est associée à une amélioration des paramètres subjectifs et objectifs permettant d'évaluer la rhinosinusite chronique chez les patients atteints de mucoviscidose.

**Composition du Jury :**

**Président :**

Monsieur le Professeur Pierre FAYOUX

**Assesseurs :**

Monsieur le Professeur Olivier LE ROUZIC

Madame le Docteur Nathalie WIZLA

Monsieur le Docteur Thibault VANDERHAEGEN

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Professeur Geoffrey MORTUAIRE