



ELSEVIER

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Vieillir avec la mucoviscidose : comorbidités classiques et émergentes chez l'adulte mucoviscidosique

Ageing with cystic fibrosis: Classical and emerging comorbidities in adults with cystic fibrosis

L. Regard^{a,b}, H. Lafoeste^{a,b}, C. Martin^{a,b},
G. Chassagnon^{a,c}, P.-R. Burgel^{a,b,*}

^a Université Paris Descartes, Sorbonne Paris cité, 75006 Paris, France

^b Service de pneumologie, hôpital Cochin, AP-HP, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France

^c Service d'imagerie médicale, hôpital Cochin, AP-HP, 75014 Paris, France

MOTS CLÉS

Cancer ;
Diabète ;
Insuffisance rénale chronique ;
Mucoviscidose ;
Ostéoporose

Résumé La mucoviscidose est une maladie génétique dans laquelle l'atteinte respiratoire prédomine et conditionne le pronostic des patients. Elle se complique de nombreuses autres comorbidités dont la plupart sont en rapport avec la dysfonction du canal CFTR : insuffisance pancréatique, diabète, cirrhose et hypertension portale, sinusite chronique, ostéoporose. L'amélioration de la prise en charge des patients a conduit à un allongement de l'espérance de vie et à une augmentation importante du nombre de patients mucoviscidosiques adultes. La mise à disposition des traitements modulateurs de CFTR pourrait modifier considérablement le pronostic des patients mucoviscidosiques et le vieillissement de la population mucoviscidosique devient donc un enjeu majeur pour les patients et les équipes soignantes. L'allongement de la durée de vie s'accompagne d'une augmentation de la prévalence des comorbidités classiquement associées à la mucoviscidose, mais aussi de l'émergence de nouvelles comorbidités en rapport avec le vieillissement de la population (insuffisance rénale chronique, facteurs de risque cardiovasculaires, cancers). Dans cet article, sont revus l'ensemble des comorbidités affectées par le vieillissement des patients ainsi que l'ensemble des recommandations d'experts disponibles en matière de dépistage et de prise en charge pour ces comorbidités. L'impact des modulateurs de CFTR sur ces comorbidités est également évalué.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pierre-regis.burgel@aphp.fr (P.-R. Burgel).

KEYWORDS
Cancer;
Chronic kidney
disease;
Cystic fibrosis;
Diabetes;
Osteoporosis

Summary Cystic fibrosis (CF) is a genetic disease with pulmonary involvement being predominant and often leading to respiratory failure and premature death. Non-pulmonary complications related to CF transmembrane conductance regulator (CFTR) defect are numerous and account for significant morbidity (exocrine pancreatic insufficiency, diabetes, CF-related liver disease, chronic sinusitis, osteoporosis). Improvement in patients' care led to a continuous increase in life expectancy, with a subsequent increase in the number of adult CF patients worldwide. Increased life expectancy comes with increased prevalence of CF-related comorbidities, but also with new emerging complications directly related to ageing (chronic kidney disease, cardiovascular risk factors, cancers). CFTR modulators might also contribute to modify the face of CF epidemiology and prognosis. Ageing with CF has become a challenge for CF patients and caregivers. This review summarizes classic and emerging comorbidities in the context of current growth and ageing of the CF population. It also addresses potential roles of CFTR modulators. © 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La mucoviscidose est une maladie génétique autosomique récessive due à des mutations du gène codant pour la protéine *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). C'est la maladie génétique la plus fréquente dans la population caucasienne avec plus de 70 000 individus atteints dans le monde [1]. La protéine CFTR est un canal ionique exprimé à la surface des cellules épithéliales des organes producteurs de mucus (voies respiratoires, pancréatiques, biliaires, intestinales, canaux déférents, glandes sudoripares) [2]. Son dysfonctionnement entraîne une hyperviscosité des sécrétions épithéliales et est responsable d'une atteinte multisystémique : dilatation des bronches pouvant conduire à l'insuffisance respiratoire, insuffisance pancréatique, dysfonction hépatique, infertilité ou encore troubles du métabolisme osseux. Il y a 60 ans, l'espérance de vie des patients mucoviscidosiques ne dépassait pas un an et la principale cause de mortalité était la malnutrition [3]. La compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans cette pathologie a permis d'améliorer considérablement la prise en charge des patients (mise en place du dépistage néonatal systématique, création des centres spécialisés dans la mucoviscidose, prise en charge nutritionnelle et amélioration des traitements à visée respiratoire), conduisant à une augmentation progressive de la médiane de vie qui dépasse aujourd'hui 45 ans. Avec plus de la moitié du nombre total de patients ayant atteint l'âge de 18 ans ou plus, la mucoviscidose n'est plus considérée comme une pathologie pédiatrique [1,4]. De récentes études ont estimé qu'en Europe, le nombre global de patients mucoviscidosiques doublerait entre 2010 et 2025, avec une augmentation proche de 75 % chez les adultes [5,6]. Le vieillissement de cette population est une problématique récente qui touche majoritairement les pays occidentaux : alors que les patients de plus de 40 ans représentaient une minorité des patients mucoviscidosques il y a 10 ans [7], leur nombre a doublé, voire triplé entre 2000 et 2016 [4,8]. À l'heure actuelle, l'atteinte respiratoire est la manifestation prédominante et, malgré les progrès réalisés en terme de prise en charge, elle reste la première cause de mortalité chez les patients

atteints de mucoviscidose [9]. Cependant, le vieillissement de la population mucoviscidosique a entraîné une augmentation de la prévalence des comorbidités extrarespiratoires classiquement associées à la mucoviscidose (insuffisance pancréatique, diabète, ostéoporose, pathologie hépatique), mais également l'émergence de nouvelles complications (cancer colorectal, insuffisance rénale chronique, complications micro et macroangiopathiques du diabète). Le Tableau 1 résume les comorbidités extrarespiratoires classiques et émergentes présentées par les adultes mucoviscidosiques. La récente mise sur le marché des modulateurs de CFTR (des molécules ciblant la protéine CFTR-défectueuse et restaurant partiellement sa fonction) a considérablement modifié le pronostic des patients pouvant bénéficier de ces traitements. Ils améliorent la fonction respiratoire des patients et ont aussi montré leur potentielle efficacité sur certaines complications extrapulmonaires (nutrition, fonction pancréatique, diabète). Ils pourraient également avoir un effet bénéfique indirect sur certaines complications, en limitant les exacerbations respiratoires et la survenue de complications induites par les traitements antibiotiques (diminution du nombre de cures antibiotiques et donc l'exposition aux aminosides).

Les objectifs de cet article sont :

- faire une revue des comorbidités extrarespiratoires classiquement associée à la mucoviscidose et émergentes dans la population mucoviscidosique vieillissante ;
- faire une revue des recommandations internationales actuelles sur la prise en charge de ces comorbidités (dépistage et prise en charge) et ;
- évaluer, quand cela est possible, l'impact des modulateurs de CFTR sur l'évolution de ces comorbidités.

Comorbidités extrarespiratoires classiques de la population adulte mucoviscidosique

Dans ce chapitre, sont revues les comorbidités extrarespiratoires classiquement retrouvées chez l'adulte mucoviscidosique, dont la prévalence et le pronostic sont impactés par le vieillissement de la population et/ou par les traitements modulateurs de CFTR.

Tableau 1 Comorbidités extrarespiratoires classiques et émergentes dans la population adulte mucoviscidosique.

Comorbidités classiques	Comorbidités émergentes
Pancréatiques : insuffisance pancréatique exocrine ; diabète (micro- et macroangiopathie)	Iatrogènes : insuffisance surrénalienne (corticoïdes, azolés) ; ototoxicité (aminosides) ; néphrotoxicité (aminosides)
Hépatiques : élévation des enzymes hépatiques ; stéatose ; cirrhose	Ostéoarticulaires : ostéopénie/ostéoporose
Nasosinusniennes : sinusite chronique ; polypose nasale	Génitales : troubles de la fertilité
	Génito-urinaires : incontinence urinaire
	Psychiatrie : anxiété ; dépression

Insuffisance pancréatique exocrine

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) est la complication extrapulmonaire la plus fréquente associée à la mucoviscidose avec une prévalence atteignant plus de 90 % chez les patients adultes [4,10]. Sur le plan physiopathologique, l'atteinte pancréatique de la mucoviscidose est caractérisée par une infiltration graisseuse, une atrophie et une fibrose du pancréas secondaire à la précipitation des sécrétions pancréatiques visqueuses qui entraînent une

obstruction ductulaire [11] (Fig. 1A). Chez les adultes, les symptômes d'IPE sont liés à la malabsorption en graisses et en protéines : perte de poids, stéatorrhée, diarrhée, ballonnement, douleurs abdominales. Pour une grande majorité des patients mucoviscidosques, l'IPE est diagnostiquée durant l'enfance, dès le diagnostic de la maladie. Chez ces patients, la prise en charge thérapeutique fait l'objet de recommandations internationales et doit comprendre : un régime hypercalorique et hyperlipidique, une substitution enzymatique dont le dosage doit être adapté à la

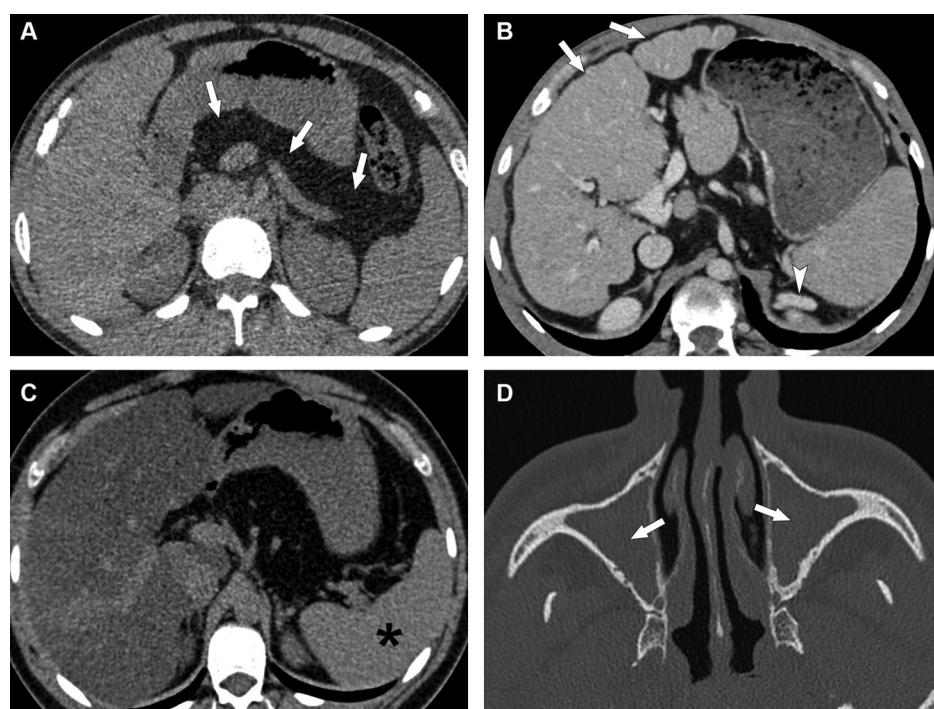


Figure 1. Comorbidités associées à la mucoviscidose. A. Lipomatose pancréatique. Coupe axiale de scanner abdominal non injecté montrant un aspect de destruction pancréatique avec involution graisseuse complète du pancréas : hypodensité sans tissu pancréatique résiduel visible (flèches). B. Cirrhose. Coupe axiale de scanner abdominal avec injection de produit de contraste montrant un foie dysmorphique à contours bosselé (flèches). La présence de varices spléno-rénales (tête de flèche) témoigne d'une hypertension portale. C. Stéatose hépatique. Coupe axiale de scanner abdominal non injecté montrant un foie stéatosique présentant une densité spontanée nettement inférieure à celle de la rate (astérisque). D. Sinusite chronique. Coupe coronale de scanner crânien montrant une sinusite chronique avec comblement et épaissement des parois des deux sinus maxillaires (flèches).

symptomatologie clinique, une supplémentation en vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K) et une éducation thérapeutique renforcée (importance du statut nutritionnel pour améliorer le pronostic de la maladie) [12]. Les patients présentant une IPE doivent être évalués sur le plan nutritionnel et digestif au moins une fois par an, avec l'aide d'un(e) diététicien(ne) spécialisé(e) dans la prise en charge des patients mucoviscidatosques [12]. Il est recommandé de doser les vitamines liposolubles A, D et E au moins une fois par an ou 3 à 6 mois après une modification thérapeutique. On utilisera le temps de prothrombine (TP) pour évaluer le taux de vitamine K. Pour les patients adultes suffisants pancréatiques, une évaluation nutritionnelle annuelle doit être réalisée. En cas de symptomatologie évocatrice ou chez un patient dont le diagnostic de mucoviscidose est posé à l'âge adulte, il est recommandé de doser l'élastase fécale [10–13]. Dans les années à venir, l'utilisation des traitements modulateurs de CFTR pourrait modifier le pronostic de l'atteinte pancréatique liée à la mucoviscidose. Plusieurs études menées chez l'enfant suggèrent que ces traitements pourraient améliorer, voire restaurer la fonction pancréatique (augmentation et/ou normalisation de l'élastase fécale) avec une possible fenêtre d'intervention dans la petite enfance [14,15].

Diabète lié à la mucoviscidose

Chez l'adulte mucoviscidosique, le diabète est la 3^e complication la plus fréquente après l'atteinte respiratoire et l'IPE, avec une prévalence variant de 30 à 50 % selon les études [4,16]. Elle n'est retrouvée quasi-exclusivement que chez les patients insuffisants pancréatiques. La physiopathologie du diabète lié à la mucoviscidose est complexe et associe :

- une diminution de la production d'insuline (dysfonction et/ou destruction des îlots β) ;
- une diminution de la sensibilité à l'insuline (secondaire à la corticothérapie, l'infection et l'inflammation chronique), et une augmentation de la sécrétion de glucagon [17].

Récemment, une étude canadienne a montré que chez l'adulte de plus de 35 ans, contrairement à ce qui est observé chez l'enfant et le jeune adulte, le principal mécanisme mis en jeu dans le développement du diabète serait l'insulinorésistance et non la diminution de la production d'insuline [18]. Cette étude montre également que sur la période de suivi des patients (10 ans environ), alors que ces derniers présentaient une dégradation de la fonction respiratoire, le poids moyen augmentait de manière significative, contrairement à ce qui est attendu habituellement. Le diabète est associé à une augmentation de la mortalité [19], une dégradation de la fonction respiratoire et une augmentation du taux d'exacerbations respiratoires chez les patients mucoviscidosques [20]. Un dépistage annuel du diabète est recommandé chez tous les patients mucoviscidosques de plus de 10 ans [13,21]. Le test recommandé est l'hyperglycémie orale provoquée (HGPO), mais en cas d'échec ou de résultat douteux, la mesure du glucose en continu (MGC) peut être proposée [22,23]. L'utilisation du dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1C) pour le dépistage du diabète lié à la mucoviscidose est débattu, mais

il est utilisé en routine pour surveiller le contrôle glycémique [21]. Le dépistage du diabète doit être réalisé plus fréquemment chez les patients en surpoids, traités par corticoïdes au long cours, alimentés par gastrostomie et pendant la grossesse [13]. Un traitement doit être débuté d'emblée en cas de diagnostic de diabète, mais également chez les patients présentant des anomalies glycémiques associées à une détérioration clinique [13,20]. Le traitement du diabète lié à la mucoviscidose repose sur l'insulinothérapie. Les antidiabétiques oraux ne sont pas recommandés bien que le répaglinide puisse être envisagés pour certains patients [24]. Le régime hypercalorique et hyperlipidémique doit être maintenu (sauf en cas de surpoids et d'obésité) et l'activité physique encouragée. L'allongement de l'espérance de vie des patients mucoviscidosques a entraîné une augmentation de la prévalence des complications liées au diabète. Des complications microvasculaires comparables à celle du diabète de type I (néphropathie, rétinopathie, neuropathie) ont été décrites chez les patients mucoviscidosques, en particulier en cas de mauvais contrôle glycémique [25–27]. Ces complications doivent donc être régulièrement dépistées : fond d'œil (rétinopathie), *testing* neuromusculaire (neuropathie), recherche de microalbuminurie (néphropathie), examen cutané (pied diabétique) [13,20]. Bien que les complications macrovasculaires liées au diabète soient actuellement rares avec seulement quelques cas rapportés de coronaropathie [28,29], leur prévalence pourrait bien augmenter dans la population mucoviscidosique vieillissante, notamment du fait de l'émergence d'autres complications cardiovasculaires (surpoids, dyslipidémie). L'effet des modulateurs de CFTR sur le diabète n'est pas totalement élucidé : l'ivacaftor pourrait améliorer la réponse insulinique lors de l'HGPO [30,31], voire traiter le diabète chez les adultes mucoviscidosques [32]. L'association lumacaftor/ivacaftor n'a pas montré d'effet sur la tolérance au glucose ou la sécrétion d'insuline [33]. La transplantation pulmonaire (TxP) augmente le risque de développer un diabète quelle que soit la pathologie pulmonaire sous-jacente [34], principalement du fait des traitements immunosupresseurs qui sont susceptible d'induire une insulinorésistance (corticoïdes, tacrolimus). Ceci est particulièrement vrai pour les patients mucoviscidosques, chez lesquels on retrouve une proportion plus importante de patients diabétiques en pré- et post-TxP que chez les patients transplantés pour une autre pathologie [34]. Dans une cohorte canadienne de 77 patients mucoviscidosques, 22 patients étaient diabétiques en pré-TxP et 16 (29,1 %) ont développé un diabète en post-TxP (80 jours après en médiane), soit une prévalence de 49,4 % [35]. L'impact du diabète sur le pronostic post-transplantation est débattu. Certaines étude n'ont pas mis en évidence de différence dans la survenue de complications post-TxP entre les patients diabétiques (pré ou post-TxP) et non diabétiques [35,36], alors que d'autres ont rapporté une augmentation de la mortalité post-TxP chez les patients présentant un diabète [34,37]. Chez les patients diabétiques en pré-TxP, la glycémie périopératoire doit être surveillée et contrôlée de manière stricte à cause du risque de déséquilibre diabétique pouvant survenir pendant ou dans les suites immédiates de la chirurgie. Chez les patients non diabétiques, le dépistage du diabète doit être renforcé en post-TxP [38].

Complications iatrogènes

L'allongement de l'espérance de vie s'accompagne inévitablement d'une augmentation de l'exposition médicamenteuse des patients mucoviscidosiques. Les complications iatrogéniques sont ainsi susceptibles de survenir plus fréquemment et doivent donc être connues et prévenues quand cela est possible. Ceci doit, cependant, être contrebalancé par les potentiels effets bénéfiques des modulateurs de CFTR qui pourraient permettre une épargne antibiotique du fait de la réduction des exacerbations respiratoires.

Insuffisance surrénalienne corticotrope

L'insuffisance surrénalienne corticotrope (ISC) peut survenir chez les patients traités au long cours par corticothérapie systémique ou inhalée et peut se compliquer d'insuffisance surrénalienne aiguë en l'absence de supplémentation. La prévalence de l'ISC n'a jamais été évaluée au sein de la population adulte mucoviscidosique, mais plusieurs études ont montré une forte prévalence de l'ISC chez les patients traités par corticoïdes inhalés en association avec un traitement antifongique par azolés (itraconazole, voriconazole, posaconazole) [39]. En effet, il existe un fort risque d'interaction entre azolés et corticoïdes (systémiques ou inhalés) conduisant à une augmentation des concentrations sériques en fluticasone, budésonide ou dexaméthasone [39]. Une étude récente rapportait des anomalies du test à l'ACTH chez 100 % des patients mucoviscidosiques qui recevaient de l'itraconazole et de la fluticasone inhalée [40]. D'autres études suggèrent une interaction similaire avec le voriconazole et le posaconazole [41,42]. Dans une étude récente monocentrique rétrospective, la prévalence de l'ISC était estimée à 8–9 % dans une cohorte de patients mucoviscidosiques [43]. Les auteurs rapportaient également que les patients présentant une ISC étaient plus souvent colonisés à *Aspergillus fumigatus* et avaient reçus plus fréquemment des corticoïdes par voie systémique ou inhalée. Les patients traités par azolés et corticoïdes doivent donc bénéficier d'une évaluation régulière de la fonction surrénalienne et être supplémentés si nécessaire.

Néphrotoxicité

L'insuffisance rénale aiguë est une complication fréquemment rapportée chez les patients mucoviscidosiques traités par aminosides intraveineux (IV) [44], particulièrement avec la gentamycine [45]. En plus de l'exposition aux aminosides, un second facteur de risque est souvent retrouvé : diabète, insuffisance rénale chronique sous-jacente, déshydratation ou utilisation concomitante d'un autre néphrotoxique (anti-inflammatoires non stéroïdiens). Les adultes mucoviscidosiques sont donc plus à risque de développer une insuffisance rénale aiguë lors d'une cure intraveineuse d'aminosides. Chez ces patients, il est donc recommandé d'utiliser la tobramycine (plutôt que la gentamicine) lors des cures IV, après dosage de la créatinine plasmatique, de surveiller les taux sériques des antibiotiques utilisés (aminosides ou glycopeptides) et d'éviter au maximum l'administration concomitante d'un autre médicament néphrotoxique [13]. Récemment, un nouveau type de complication rénale a été décrite. Coolen et al. ont en effet rapporté le cas de 2 patients mucoviscidosiques qui ont

présenté de multiples infarctus rénaux dans les suites d'une artérioembolisation bronchique [46]. Ces infarctus se sont eux-mêmes compliqué d'hypokaliémie et d'hypertension artérielle systémique pour laquelle un traitement antihypertenseur au long cours s'est avéré nécessaire.

Ototoxicité

La principale classe médicamenteuse responsable d'ototoxicité chez les patients mucoviscidosiques sont les aminosides. Ils peuvent entraîner à la fois une dysfonction vestibulaire et une perte d'audition. L'incidence de ces complications augmente avec le temps d'exposition aux aminosides. Les troubles auditifs sont retrouvés chez 17–23 % des patients recevant des aminosides inhalés ou injectés [47]. Chez ces patients, un dépistage annuel par audiométrie et/ou otoémissions acoustiques est recommandé [13]. Les dysfonctions vestibulaires secondaires aux aminosides sont moins bien caractérisées. Les principaux symptômes sont les vertiges, les nausées lors des mouvements, l'ataxie, les troubles de la vision lors des mouvements. Une étude récente a retrouvé une dysfonction vestibulaire chez 79 % d'une cohorte de 71 patients mucoviscidosiques traités par aminosides [47]. Ces résultats suggèrent que, comme pour les troubles auditifs, l'atteinte vestibulaire devrait être systématiquement recherchée chez les patients traités par aminosides.

Atteinte hépatique liée à la mucoviscidose

L'atteinte hépatique liée à la mucoviscidose est la 3^e cause de mortalité dans la population mucoviscidosique après l'atteinte respiratoire et les complications liées à la transplantation, et représente 2,5 à 5 % de la mortalité globale [4,9,48]. Dans la mucoviscidose, l'atteinte hépatique est la conséquence de la dysfonction de la protéine CFTR dans l'épithélium bilaire, entraînant la production de sécrétions obstruant les voies biliaires et compliquant d'une inflammation chronique pouvant aboutir à une cirrhose hépatique [49]. La prévalence de la cirrhose bilaire dans la population mucoviscidosique est estimée à environ 5–10 % des patients [50,51]. Elle survient le plus souvent dans les 10 premières années de vie [52], mais une étude récente suggère une possible apparition plus tardive à l'âge adulte [53]. Les patients présentant une atteinte hépatique sont généralement asymptomatiques. Le spectre des manifestations de cette atteinte est hétérogène, ce qui peut conduire à un retard diagnostique et des difficultés de prise en charge [48]. L'atteinte hépatique peut se traduire par une simple élévation des enzymes hépatiques jusqu'à la cirrhose au stade terminal (Fig. 1B) et à l'hypertension portale. La définition de l'AHLM n'est actuellement pas consensuelle, ce qui rend difficile l'estimation de sa prévalence. Les recommandations européennes considèrent le diagnostic d'atteinte hépatique liée à la mucoviscidose si au moins 2 des critères suivants sont présents :

- hépatomégalie à l'examen clinique ;
- élévation des enzymes hépatiques sur 3 dosages consécutifs sur une période d'un an après élimination des autres causes d'hépatopathie ;
- signes échographiques de cirrhose, d'hypertension portale ou d'anomalies des voies biliaires [54].

Les recommandations nord-américaines quant à elle considèrent le diagnostic d'atteinte hépatique liée à la mucoviscidose en cas de cirrhose ou d'hypertension portale seulement. Elles parlent d'« hépatopathie » en cas d'élévation transitoire ou persistante des enzymes hépatiques, de stéatose, de fibrose, de cholangiopathie et/ou d'anomalies échographiques [55]. La stéatose est la manifestation hépatique la plus fréquemment retrouvée chez les patients mucoviscidosiques, avec une prévalence allant de 20 à 60 % [56] (Fig. 1C). Cette complication semble être distincte de l'atteinte hépatique liée à la mucoviscidose telle que définie par les recommandations européennes : les patients présentant une stéatose hépatique ont généralement un IMC plus élevé et une meilleure fonction respiratoire que les patients indemnes de stéatose [56]. Il est actuellement recommandé d'effectuer un dépistage annuel de l'atteinte hépatique : examen clinique, évaluation biologique (ASAT, ALAT, GGT, PAL, plaquettes, TP) et échographie abdominale [54]. En cas de doute diagnostique, un FibroScan peut être réalisé afin d'évaluer la fonction hépatique. La biopsie hépatique doit être envisagée si les examens non invasifs ne permettent pas de conclure [54]. Les traitements de l'atteinte hépatique liée à la mucoviscidose sont actuellement limités. L'acide ursodésoxycholique est recommandé en 1^e intention en cas d'AHLM certaine [54], bien que son efficacité sur l'évolution de la pathologie n'ai jamais été formellement prouvée [57]. Le suivi annuel doit comporter un dosage du TP et des facteurs de la coagulation, et numération des plaquettes. En cas d'hypertension portale, un dépistage des varices œsophagiennes (VO) par fibroscopie gastrique est nécessaire. En cas de cirrhose, un dosage annuel de l'alpha-fœtoprotéine et une échographie abdominale devront être pratiqués afin de dépister un possible carcinome hépatocellulaire [54]. Dans les cas de cirrhose avancée, la transplantation hépatique ou hépatopulmonaire doit être discutée au cas par cas. L'impact des modulateurs de CFTR sur l'atteinte hépatique liée à la mucoviscidose n'a pas encore été étudiée à grande échelle. Un cas de résolution d'une stéatose hépatique a été rapporté chez une patiente de 17 ans sous ivacaftor [58].

Pathologie ostéoarticulaire

Les adultes mucoviscidosiques présentent fréquemment des troubles de la densité minérale osseuse, avec une prévalence qui augmente avec l'âge et qui est actuellement estimée à 38 % pour l'ostéopénie et à 23 % pour l'ostéoporose [59]. Les facteurs favorisant la déminéralisation osseuse chez les patients atteints de mucoviscidose sont nombreux : insuffisance pancréatique, atteinte pulmonaire sévère, infections pulmonaires, dénutrition, retard pubertaire, corticothérapie systémique, hypogonadisme, hypovitaminose D et K et hypocalcémie [60]. À ces facteurs de risque, s'ajoutent également ceux liés au vieillissement : l'âge et la ménopause. Il est recommandé de pratiquer une ostéodensitométrie régulièrement chez les patients mucoviscidosiques de 8 ans et plus (tous les 1 à 5 ans selon les résultats du précédent examen) afin de dépister une déminéralisation osseuse (Z- ou T-scores) [61]. En cas d'ostéopénie ou d'ostéoporose, la prise en charge consiste en :

- une optimisation du statut nutritionnel ;
- une supplémentation en calcium et vitamine D et ;
- de l'activité physique à type de renforcement musculaire [61].

Si une corticothérapie systémique est nécessaire (traitement d'une aspergillose broncho-pulmonaire allergique par exemple), la dose et la durée de traitement doivent être réduites au maximum. L'utilisation des biphosphonates ne fait pas l'objet de recommandations à l'heure actuelle. Leur prescription devra se décider au cas par cas, avec l'aide d'un spécialiste [13]. Les modulateurs de CFTR pourraient permettre d'améliorer la densité minérale osseuse : une étude récente a rapporté une augmentation du Z-score chez 7 patients traités par ivacaftor [62]. Chez les patients transplantés, le risque de déminéralisation osseuse est augmenté du fait d'une immobilisation prolongée périopératoire et de l'utilisation de fortes doses de corticoïdes [63]. La prise en charge est identique à celle des patients non transplantés. Il pourrait être bénéfique de traiter systématiquement par biphosphonates les patients transplantés ou sur liste d'attente de greffe et présentant un Z/T Score inférieur ou égal à -1,5 [61].

Atteinte ORL

Les anomalies sinusiennes sont très fréquentes chez les patients mucoviscidosiques. Presque 100 % des patients présenteront au cours de leur vie des anomalies scanographiques des sinus : polypose et/ou sinusite chronique [64]. La prévalence de la sinusite chronique est estimée entre 30 et 65 % [65] et son diagnostic repose sur une combinaison de symptômes cliniques (obstruction nasale, congestion, rhinorrhée purulente), endoscopiques (polypes naso-sinusiens, rhinorrhée purulente) et/ou scanographiques (comblement sinusien, épaissement pariétal, ostéosclérose) [66] (Fig. 1D). Environ 2/3 des patients sont symptomatiques de manière intermittente (< 12 semaines/an) ou chronique (> 12 semaines/an). Les symptômes sont souvent méconnus ou ignorés par les patients. Il est donc important de les rechercher à l'interrogatoire, ce d'autant que les sinus sont des réservoirs potentiels pour certaines bactéries, en particulier *Pseudomonas aeruginosa*. La stratégie de prise en charge de la pathologie sinusienne chez les patients mucoviscidosiques ne fait pas l'objet de recommandations à ce jour. Les experts s'accordent, cependant, à dire qu'elle repose sur 2 axes principaux :

- un traitement conservateur (à privilégier en 1^e intention) dont l'objectif est, d'une part, de drainer l'écoulement sinusal (lavages nasaux, aérosols de mucolytiques ou de sérum salé hypertonique) et d'autre part, d'améliorer l'obstruction (décongestionnants, corticostéroïdes nasaux). En cas d'infection sinusienne, un traitement antibiotique délivré par aérosols peut être proposé [64,67,68] ;
- un traitement chirurgical qui devra être proposé en cas d'échec du traitement médical.

Le geste chirurgical est réalisé par voie endoscopique et a pour objectif de maintenir les cavités sinusiennes ouvertes afin de permettre un drainage efficace des sécrétions et d'améliorer la pénétration des traitements locaux (aérosols, corticoïdes). Les modulateurs de CFTR pourraient avoir un

Comorbidités chez l'adulte mucoviscidosique

7

effet bénéfique sur l'atteinte sinusienne des patients mucoviscidosiques : une étude récente a montré une amélioration des anomalies scanographiques sinusiennes chez 12 patients traités par ivacaftor [69].

Troubles de la fertilité

L'absence bilatérale des canaux déférents affecte jusqu'à 99 % des hommes mucoviscidosiques et est la cause principale d'infertilité masculine. Chez les femmes, environ 50 % des patientes présentent des difficultés de conception, essentiellement dues à un état général et/ou nutritionnel dégradé, une glaire cervicale anormalement visqueuse ou la présence d'un diabète associé [70]. Récemment, des cas d'amélioration de la fertilité sous ivacaftor ont été rapportés dans la littérature [71]. Cet effet bénéfique des modulateurs de CFTR pourrait s'expliquer, d'une part, par l'amélioration de l'état général et du statut nutritionnel, mais aussi par la diminution de la viscosité de la glaire cervicale (restauration de la fonction CFTR). Tous les patients adultes mucoviscidosiques doivent être adressés à des équipes spécialisées pour les troubles de la fertilité, à la fois pour recevoir des informations concernant les techniques de procréation médicalement assistée, mais également pour une consultation de conseil génétique [13].

Comorbidités émergentes dans la population adulte mucoviscidosique

Dans ce chapitre, sont revues les comorbidités qui sont apparues ou bien dont la prévalence a fortement augmenté ces dernières années du fait du vieillissement de la population mucoviscidosique.

Néoplasies

Jusqu'au début des années 90, seuls quelques cas isolés de néoplasies avaient été rapportés chez les patients mucoviscidosiques [72,73]. Entre 1993 et 2013, des études de plus grandes envergures ont montré qu'un surrisque de cancers digestifs était apparu chez ces patients [74–76]. C'est finalement en 2013 que la plus grande étude de registre est parue, évaluant le risque de cancers chez les patients mucoviscidosiques [77]. Chez les patients non transplantés, l'analyse des données de suivi équivalant à 344 114 patients-années a montré que le risque global de cancer n'était pas différent de celui de la population générale (*standardized incidence ratio* [SIR] 1,1). Cependant, les auteurs rapportent une augmentation significative du risque de cancer digestifs (SIR 3,5), en particulier pour l'intestin grêle (SIR 11,5), les voies biliaires (SIR 11,4) et le cancer colorectal (SIR 6,2). Les patients non transplantés étaient également plus à risque de développer un cancer testiculaire et une leucémie lymphoïde (SIR 1,7 et 2,0 respectivement). Le risque de cancer digestif était particulièrement élevé chez les hommes, chez les patients au génotype sévère ou ayant un antécédent de syndrome d'obstruction intestinal distale. Les mécanismes physiopathologiques conduisant à l'augmentation du risque de cancer chez les patients mucoviscidosiques ne sont pas totalement élucidés. L'infection ou l'inflammation

chronique sont des facteurs connus pour favoriser les processus néoplasiques [78,79]. La dysbiose intestinale, retrouvée de manière quasi-constante chez les patients mucoviscidosiques [80], est également associée à une augmentation du risque de cancers digestifs, en particulier du cancer colorectal [81]. L'existence de mécanismes néoplasiques CFTR-dépendants est une autre hypothèse possible [82], rendant indispensable le suivi et l'analyse des données épidémiologiques en matière de cancer chez les patients mucoviscidosiques traités par modulateurs de CFTR. Des recommandations internationales parues cette année préconisent :

- de dépister le cancer colorectal par coloscopie ;
- de commencer le dépistage à l'âge de 40 ans puis tous les 5 ans ;
- de rapprocher les coloscopies tous les 3 ans si des polypes adénomateux sont retrouvés sur le dernier examen [83].

Chez les patientes mucoviscidosiques transplantées et non transplantées, une étude récente a mis en évidence une proportion élevée de dysplasie du col et de pathologies du col associée au *Human Papilloma Virus* (HPV) [84]. Ces résultats soulignent l'importance d'un suivi gynécologique régulier chez les patientes mucoviscidosiques et suggèrent un intérêt de la vaccination contre l'HPV afin de prévenir la survenue de pathologies du col de l'utérus liées à HPV.

La greffe d'organes solides est associée à une augmentation du risque de cancer, en particulier la transplantation pulmonaire [85]. Chez les patients mucoviscidosiques transplantés, ce risque semble être encore plus important. Dans l'étude de Maisonneuve et al. (92,1 % de transplantation pulmonaire), le risque global de cancer était augmenté de manière significative chez les patients mucoviscidosiques transplantés par rapport à la population générale (SIR 2,7). Le risque de développer un cancer digestif était particulièrement élevé (SIR 17,3), notamment les cancers de l'intestin grêle (SIR 52,5), de l'œsophage (SIR 35,8) et du colon (SIR 30,1). Le risque de cancer des voies biliaires était également augmenté (SIR 31,9) [77]. Chez les patients mucoviscidosiques transplantés, un dépistage du cancer du côlon par coloscopie est également préconisé. Il doit être débuté à l'âge de 30 ans ou dans les 2 ans suivant la transplantation suivant les mêmes recommandations que pour les patients non transplantés (tous les 5 ans ou 3 ans après une coloscopie ayant mis en évidence des polypes adénomateux) [83]. Les patients mucoviscidosiques ayant bénéficié d'une TxP sont également à risque d'autres pathologies néoplasiques comme le lymphome non hodgkinien [86], les cancers cutanés de type carcinome épithélioïdes (favorisés également par les azolés) [87]. Enfin les cancers radio-induits (leucémie aiguë lymphoblastique, cancer de la thyroïde) pourraient apparaître chez les patients mucoviscidosiques, qu'ils soient transplantés ou non, du fait d'une exposition cumulée aux rayons X plus importante liée à l'allongement de la durée de vie (scanners thoraciques notamment) [88].

Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une complication de plus en plus fréquente chez les patients mucoviscidosiques notamment chez ceux présentant un diabète

et/ou une exposition répétée et prolongée aux aminosides (voir plus haut). Dans une étude danoise récente, la prévalence de l'IRC modérée (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 60 mL/min/1,73m²) était plus élevée chez les adultes mucoviscidiques (2,7 %) par rapport à la population générale. Une étude américaine de plus grande envergure retrouvait une prévalence à 2,3 % [89]. Le rôle des aminosides dans le développement d'une insuffisance rénale chronique est également controversé : plus que d'être secondaire à une exposition fréquente et prolongée aux aminosides, l'IRC pourrait être la conséquence d'épisodes répétés d'insuffisance rénale aiguë survenues lors des cures antibiotiques IV [90,91]. Par ailleurs, de nouvelles complications rénales ont été décrites ces dernières années, notamment des atteintes glomérulaires (amyloïdose, néphropathies à IgA potentiellement favorisée par l'inflammation et l'infection chronique, microalbuminurie, protéinurie, néphropathie diabétique) [92–95], mais également tubulo-interstitielles [92]. Bien que la prévalence de l'IRC compliquant le diabète lié à la mucoviscidose n'ait pas encore fait l'objet d'étude prospective, l'allongement de la durée de vie des patients mucoviscidiques diabétiques laisse présager, dans les années à venir, une augmentation du nombre de patients diabétiques et insuffisants rénaux atteints de mucoviscidose. Indépendamment de la pathologie respiratoire sous-jacente, la TxP est associée à une dégradation de la fonction rénale [96]. Cependant, les patients atteints de mucoviscidose présentent une évolution rénale post-TxP plus défavorable que celle des patients non mucoviscidiques (post-TxP immédiate ou à long terme) [97]. Les facteurs de risques associés à une dégradation de la fonction rénale sont l'âge, le sexe féminin, le diabète, l'utilisation d'inhibiteurs de la calcineurine à forte dose, l'insuffisance rénale pré-TxP et l'insuffisance rénale aiguë en périopératoire [38]. Pour prévenir ou limiter l'apparition d'une insuffisance rénale en post-TxP, il est recommandé, d'une part, d'instaurer des mesures afin de limiter l'hypoperfusion rénale périopératoire et de réaliser des dosages réguliers des immunosuppresseurs [38].

Facteurs de risques cardiovasculaires

Avec l'amélioration de la prise en charge nutritionnelle et l'allongement de la durée de vie des patients mucoviscidiques, de plus en plus de patients présentent un surpoids ou une obésité. Selon des études récentes, la prévalence du surpoids serait estimé à 6–18 % et celle de l'obésité à 1–8 % dans cette population [98,99]. Il était jusqu'à présent admis qu'un IMC élevé était associé à une meilleure fonction respiratoire et à un meilleur pronostic. Une équipe espagnole a récemment montré que, sur une cohorte de 451 patients, ceux présentant un surpoids ou une obésité avaient une fonction respiratoire comparable aux patients ayant un IMC normal, mais étaient plus à risque de présenter une hypercholestérolémie et une hypovitaminose D [99]. Une masse graisseuse trop importante pourrait même s'avérer délétère sur la fonction respiratoire des patients [100]. Dans une étude canadienne monocentrique ayant inclus 344 patients, les auteurs ont montré que les patients plus âgés et/ou suffisants pancréatiques présentaient des taux de cholestérol total et de triglycérides plus élevés [101]. Les modulateurs de CFTR, qui entraînent

une prise de poids chez les patients traités, pourraient contribuer à l'augmentation du surpoids et de l'obésité chez des patients pour qui un régime hypercalorique et hyperlipidique est poursuivi. La prise en charge nutritionnelle des patients mucoviscidiques ne devrait donc plus se limiter à une optimisation des apports caloriques. Les risques liés au surpoids et à l'obésité (dyslipidémie, diabète, augmentation du risque cardiovasculaire) dans une population vieillissante doivent être pris en compte par les cliniciens et si nécessaire, une prise en charge nutritionnelle adaptée (activité physique, baisse des apports, conseils diététiques) doit être proposée. Il pourrait également être bénéfique de surveiller régulièrement les taux de cholestérol (total, HDL, LDL) et de triglycérides, en particulier chez les patients en surpoids, suffisants pancréatiques et chez les patients plus âgés. Plus récemment, une étude menée sur 50 patients mucoviscidiques a révélé que la rigidité artérielle (un marqueur de vieillissement vasculaire associé à un surrisque de coronaropathie) était plus élevée chez ces derniers, par rapport au cas témoin (patients non mucoviscidiques), en particulier chez les patients présentant un diabète [102]. Ces résultats suggèrent un vieillissement vasculaire précoce chez les patients mucoviscidiques, et donc une susceptibilité possible accrue aux événements cardiovasculaires. L'hypertension artérielle (HTA) n'est pas à l'heure actuelle un facteur de risque connu chez les patients mucoviscidiques. Chez les patients transplantés pulmonaire en revanche, sa prévalence peut atteindre 45 % à 1 an et 72 % à 7 ans, bien qu'aucune étude n'ait été réalisée spécifiquement chez les patients transplantés et atteints de mucoviscidose [103]. Dans l'étude de Silverborn et al., il est toutefois notable que parmi les 11 patients mucoviscidiques de la cohorte, 7 avaient développé une HTA en post-transplantation [103]. L'HTA post-transplantation est principalement liée aux effets secondaires des immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus) [104], mais elle peut également être favorisée par l'existence d'une insuffisance rénale. Les patients transplantés présentent donc un risque accru de développer des facteurs de risque cardiovasculaires (diabète, HTA). Une surveillance régulière de la pression artérielle, des glycémies et de la fonction rénale est donc indispensable.

Incontinence urinaire

L'incontinence urinaire est une complication fréquente, mais sous-déclarée chez les femmes mucoviscidiques (prévalence estimée entre 30 et 76 %) [105], qui augmente avec l'âge et le déclin du VEMS [106]. La toux et la kinésithérapie peuvent aggraver les symptômes et conduire à l'arrêt des exercices de drainage bronchique, ce qui peut conduire à une dégradation de la fonction respiratoire [105]. L'incontinence urinaire masculine est plus rare et surviendrait chez 15 % des patients. Elle serait associée à une augmentation des symptômes d'anxiété et de dépression [107]. Les fuites urinaires, qu'elles surviennent spontanément ou lors d'efforts (toux, activités physiques), doivent donc être recherchées à l'interrogatoire, en particulier chez les femmes. La prise en charge associe une rééducation musculaire des muscles du planchers pelviens, l'optimisation des techniques de kinésithérapie respiratoire et le traitement d'une éventuelle constipation associée.

Tableau 2 Dépistage et prise en charge des principales complications extrarespiratoires chez les adultes mucoviscidosiques.

Complications	Dépistage et/ou évaluation	Prise en charge
Diabète	Dépistage annuel en cas d'insuffisance pancréatique ou de TxP Hyperglycémie orale provoquée (HGPO) Mesure du glucose en continue (MGC) possible	Répaglinide ou insulinothérapie Dépistage annuel des micro- et macroangiopathies Suivi régulier avec un diabétologue
Atteinte hépatique	Dépistage annuel Consultation avec un gastroentérologue Bilan biologique : ASAT, ALAT, GGT, PAL, TP, plaquettes Échographie abdominale	Traitements par acide ursodésoxycholique si atteinte hépatique confirmée (efficacité discutée) Dose initiale recommandée : 20 mg/kg
Ototoxicité	Audiométrie et dépistage de troubles vestibulaires annuels chez les patients recevant des cures répétées d'aminosides IV	Limiter l'exposition aux aminosides
Ostéopénie/ostéoporose	Évaluation régulière de la densité minérale osseuse par ostéodensitométrie Dosage annuel : calcémie, 25-OH vitamine D sérique, phosphatémie, hormone parathyroïdienne sérique	Optimisation du statut nutritionnel (IMC et masse maigre) Activité physique régulière Supplémentation en calcium et vitamine D Biphosphonates en 2 ^e intention
Cancer colorectal	Dépistage à partir de 40 ans (non transplantés) Dépistage à partir de 30 ans ou dans les 2 ans suivant la transplantation pulmonaire Coloscopie tous les 5 ans Coloscopie à 3 ans en cas de polypes	Ablation des polypes
Insuffisance rénale chronique	Dépistage annuel Dosage de la créatinine plasmatique Recherche de microalbuminurie chez les patients diabétiques Dosages médicamenteux (aminosides, glycopeptides, inhibiteurs de la calcineurine)	Traitement antidiabétique Limiter l'exposition aux aminosides et aux autres médicaments néphrotoxiques
Facteurs de risques cardiovasculaires	Surveillance de l'IMC et si possible de la masse graisseuse Dépistage annuel du diabète Bilan lipidique régulier chez les patients en surpoids, suffisants pancréatiques et âgés Surveillance de la pression artérielle chez les patients transplantés	Prise en charge nutritionnelle en cas de surpoids ou d'obésité (nutritionniste) Traitement antidiabétique Traitement antihypertenseur et limitation des apports sodés chez les patients transplantés
Anxiété/dépression	Dépistage annuel à l'aide de questionnaires Dépression : <i>Patient Health Questionnaire 9</i> (PHQ-9) Anxiété : <i>Generalised Anxiety Disorder 7-item</i> (GAD-7)	Évaluation par un psychologue et/ou un psychiatre Inhibiteur de la sérotonine en 1 ^e intention si un traitement médicamenteux est nécessaire

Une prise en charge chirurgicale peut être discutée en cas d'échec du traitement conservateur.

Dépression et anxiété

Ces dernières années, de nombreuses études se sont intéressées aux conséquences psychologiques de la mucoviscidose : toutes ont démontré une forte prévalence des symptômes d'anxiété et de dépression chez les patients, mais aussi leur entourage (famille, équipe soignante) [108,109]. Ces symptômes impactent négativement l'évolution de la maladie :

aggravation de la fonction respiratoire, dénutrition, mauvaise compliance, qualité de vie médiocre, hospitalisations plus fréquentes [109]. Suite à ces études, des recommandations internationales ont été publiées. Elles préconisent un dépistage annuel des symptômes d'anxiété et de dépression chez les patients mucoviscidosiques de 12 ans et plus. Le dépistage se fait à l'aide de questionnaires (*Patient Health Questionnaire* [PHQ]-9 et *Generalized Anxiety Disorder* [GAD]-7). En cas de symptômes, les patients doivent être adressés à un psychiatre qui pourra mettre en place une prise en charge psychothérapeutique, comportementale

et évaluera l'intérêt d'un traitement médicamenteux (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine en 1^e intention) [109].

Conclusion

L'espérance de vie des patients mucoviscidiques a considérablement augmenté depuis 20 ans et devrait continuer à progresser dans les années à venir du fait de l'amélioration de la prise en charge des patients et du développement de nouvelles thérapies visant la fonction de la protéine CFTR. Cet allongement de l'espérance de vie s'accompagne logiquement d'une augmentation du nombre de comorbidités (comorbidités classiquement associées à la mucoviscidose ou émergentes) que les cliniciens doivent intégrer dans leur prise en charge. Par ailleurs, les patients ayant bénéficié d'une TxP sont de plus en plus nombreux et ont également une espérance de vie prolongée. Chez eux, s'ajoutent donc aux comorbidités habituelles liée à la mucoviscidose, des complications propres à la TxP qui ne doivent pas être méconnues des cliniciens (insuffisance rénale, facteurs de risque cardiovasculaires, cancer). Ces patients doivent être suivis dans des centres spécialisés dans la prise en charge des patients transplantés, au sein ou conjointement avec les centres de références de la mucoviscidose. Pour prendre en compte de manière optimales l'ensemble de ces comorbidités, des stratégies de dépistage et de traitement commencent à être mise en place au niveau international. Le Tableau 2 résume l'ensemble des recommandations disponibles pour le dépistage et la prise en charge de ces comorbidités. Ces recommandations seront vraisemblablement amenées à évoluer dans les années à venir, en particulier à l'ère des traitements modulateurs de CFTR.

Déclaration de liens d'intérêts

Au cours des 3 dernières années :

Clémence Martin a reçu des honoraires pour sa participation à des conférences, l'élaboration de formations ou sa participation à des congrès ou à des groupes d'experts de Boehringer Ingelheim, Chiesi et Zambon.

Lucile Regard n'a pas de lien d'intérêt.

Guillaume Chassagnon n'a pas de lien d'intérêt.

Pierre-Régis Burgel a reçu des honoraires pour sa participation à des conférences et/ou des groupes d'experts de Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Novartis, Pfizer, Teva, Vertex.

Références

- [1] Stephenson AL, Stanojevic S, Sykes J, Burgel PR. The changing epidemiology and demography of cystic fibrosis. *Presse Med* 2017;46:e87–95.
- [2] Ong T, Ramsey BW. Update in Cystic Fibrosis 2014. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:669–75.
- [3] Davis PB. Cystic Fibrosis Since 1938. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:475–82.
- [4] Vaincre la mucoviscidose. Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données; 2016 [Accéder le 23 avril 2018. Disponible sur : <http://www.vaincrelamuco.org>].
- [5] Burgel P-R, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J* 2015;46:133–41.
- [6] Burgel P-R, Bellis G, Elborn JS. Modelling future trends in cystic fibrosis demography using the French Cystic Fibrosis Registry: update and sensitivity analysis. *Eur Respir J* 2017;50:1700763.
- [7] Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, Tullis E, Castellani C, Assael B, et al. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros* 2008;7:537–42.
- [8] MacKenzie T, Gifford AH, Sabadosa KA, Quinton HB, Knapp EA, Goss CH, et al. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. *Ann Intern Med* 2014;161:233.
- [9] Martin C, Hamard C, Kanaan R, Bousaud V, Grenet D, Abély M, et al. Causes of death in French cystic fibrosis patients: the need for improvement in transplantation referral strategies ! *J Cyst Fibros* 2016;15:204–12.
- [10] Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16:S70–8.
- [11] Durie PR, Forstner GG. Pathophysiology of the exocrine pancreas in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1989;82:2–10.
- [12] Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Panccheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-EFCS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2016;35:557–77.
- [13] Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018;17:153–78.
- [14] Davies JC, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelmann WE, Sawicki GS, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2–5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2016;4:107–15.
- [15] Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, Wang LT, McKee C, Campbell D, et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med* 2018, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30202-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30202-9).
- [16] Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care* 2009;32:1626–31.
- [17] Kayani K, Mohammed R, Mohiaddin H. Cystic fibrosis-related diabetes. *Front Endocrinol* 2018, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2018.00020> [Accéder le 23 avril 2018. Disponible sur : <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2018.00020/full>].
- [18] Boudreau V, Colombo J, Dubois CL, Desjardins K, Rabasa-Lhoret R. The main mechanism associated with glucose intolerance in older patients with cystic fibrosis is insulin resistance and not progressive insulin secretion deficit. *J Cyst Fibros* 2018;17:S36.
- [19] Lewis C, Blackman SM, Nelson A, Oberdorfer E, Wells D, Dunitz J, et al. Diabetes-related mortality in adults with cystic fibrosis. Role of genotype and Sex. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:194–200.
- [20] Bridges N, Rowe R, Holt RIG. Unique challenges of cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med* 2018, <http://dx.doi.org/10.1111/dme.13652> [Accéder le 21 juin 2018. Disponible sur : <http://doi.wiley.com/10.1111/dme.13652>].
- [21] Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15:65–76.
- [22] Clemente León M, Bilbao Gassó L, Moreno-Galdó A, Campos Martorrell A, Gartner Tizzano S, Yeste Fernández D, et al.

- Oral glucose tolerance test and continuous glucose monitoring to assess diabetes development in cystic fibrosis patients. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018;65:45–51.
- [23] Frost F, Dyce P, Nazareth D, Malone V, Walsh MJ. Continuous glucose monitoring guided insulin therapy is associated with improved clinical outcomes in cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros* 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2018.05.005> [Accéder le 18 juin 2018. Disponible sur : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199318305873>].
- [24] Ballmann M, Hubert D, Assael BM, Staab D, Hebestreit A, Naehrlrich L, et al. Repaglinide versus insulin for newly diagnosed diabetes in patients with cystic fibrosis: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:114–21.
- [25] Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, Grover T, Walk D, Milla C, et al. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1056–61.
- [26] Roberts R, Speight L, Lee J, George L, Ketchell RI, Lau D, et al. Retinal screening of patients with cystic fibrosis-related diabetes in Wales – A real eye opener. *J Cyst Fibros* 2015;14:282–4.
- [27] van den Berg JMW, Morton AM, Kok SW, Pijl H, Conway SP, Heijerman HGM. Microvascular complications in patients with cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). *J Cyst Fibros* 2008;7:515–9.
- [28] Perrin FMR, Serino W. Ischaemic heart disease – A new issue in cystic fibrosis? *J R Soc Med* 2010;103:S44–8.
- [29] Onady GM, Farinet CL. An adult cystic fibrosis patient presenting with persistent dyspnea: case report. *BMC Pulm Med* 2006;6:9.
- [30] Bellin MD, Laguna T, Leschyshyn J, Regelmann W, Dunitz J, Billings J, et al. Insulin secretion improves in cystic fibrosis following ivacaftor correction of CFTR: a small pilot study: insulin secretion following CFTR correction. *Pediatr Diabetes* 2013;14:417–21.
- [31] Tsabari R, Elyashar HI, Cumberknow MC, Breuer O, Armoni S, Livnat G, et al. CFTR potentiator therapy ameliorates impaired insulin secretion in CF patients with a gating mutation. *J Cyst Fibros* 2016;15:e25–7.
- [32] Hayes D, McCoy KS, Sheikh SI. Resolution of cystic fibrosis-related diabetes with ivacaftor therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:588–90.
- [33] Thomassen JC, Mueller MI, Alejandre Alcazar MA, Rietschel E, van Koningsbruggen-Rietschel S. Effect of Lumacaftor/Ivacaftor on glucose metabolism and insulin secretion in Phe508del homozygous cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2018;17:271–5.
- [34] Hackman KL, Bailey MJ, Snell GI, Bach LA. Diabetes is a major risk factor for mortality after lung transplantation: DM the major risk for mortality after lung Tx. *Am J Transplant* 2014;14:438–45.
- [35] Hadjiliadis D, Madill J, Chaparro C, Tsang A, Waddell TK, Singer LG, et al. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation before and after lung transplantation*: CF, diabetes and lung transplant. *Clin Transplant* 2005;19:773–8.
- [36] Hayes D, Patel AV, Black SM, McCoy KS, Kirkby S, Tobias JD, et al. Influence of diabetes on survival in patients with cystic fibrosis before and after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150 [707e2–713e2].
- [37] Belle-van Meerkirk G, van de Graaf EA, Kwakkel-van Erp JM, van Kessel DA, Lammers J-WJ, Biesma DH, et al. Diabetes before and after lung transplantation in patients with cystic fibrosis and other lung diseases: diabetes before and after lung transplantation. *Diabet Med* 2012;29:e159–62.
- [38] Jardel S, Reynaud Q, Durieu I. Long-term extrapulmonary comorbidities after lung transplantation in cystic fibrosis: update of specificities. *Clin Transplant* 2018;32:e13269.
- [39] Burgel P-R, Paugam A, Hubert D, Martin C. Aspergillus fumigatus in the cystic fibrosis lung: pros and cons of azole therapy. *Infect Drug Resist* 2016;9:229–38.
- [40] Gilchrist FJ, Cox KJ, Rowe R, Horsley A, Webb AK, Jones AM, et al. Itraconazole and inhaled fluticasone causing hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013;12:399–402.
- [41] Jones W, Chastain CA, Wright PW. Iatrogenic cushing syndrome secondary to a probable interaction between voriconazole and budesonide. *Pharmacotherapy* 2014;34:e116–9.
- [42] Pilmiss B, Coignard-Biehler H, Jullien V, Hermine O, Touzaine P, Lecuit M, et al. Iatrogenic cushing's syndrome induced by posaconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:5727–8.
- [43] Préville-Ratelle S, Coriati A, Ménard A, Bourdeau I, Tremblay F, Berthiaume Y. Adrenal insufficiency in cystic fibrosis: a rare phenomenon? *Can Respir J* 2018;2018:1–7.
- [44] Prayle A, Watson A, Fortnum H, Smyth A. Side effects of aminoglycosides on the kidney, ear and balance in cystic fibrosis. *Thorax* 2010;65:654–8.
- [45] Smyth A, Lewis S, Bertenshaw C, Choonara I, McGaw J, Watson A. Case-control study of acute renal failure in patients with cystic fibrosis in the UK. *Thorax* 2008;63:532–5.
- [46] Coolen N, Gouya H, Kanaan R, Honoré I, Chapron J, Hubert D, et al. Renin-associated hypertension after bronchial artery embolization in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2016;15:213–5.
- [47] Handelsman JA, Nasr SZ, Pitts C, King WM. Prevalence of hearing and vestibular loss in cystic fibrosis patients exposed to aminoglycosides. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:1157–62.
- [48] Debray D, Narkewicz MR, Bodewes FAJA, Colombo C, Housset C, de Jonge HR, et al. Cystic fibrosis – Related liver disease: research challenges and future perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:443–8.
- [49] Lindblad A, Hultcrantz R, Strandvik B. Bile-duct destruction and collagen deposition: a prominent ultrastructural feature of the liver in cystic fibrosis. *Hepatol Baltim Md* 1992;16:372–81.
- [50] Stonebraker JR, Ooi CY, Pace RG, Corvol H, Knowles MR, Durie PR, et al. Features of severe liver disease with portal hypertension in patients with cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14 [1207e3–1215e3].
- [51] Rowland M, Gallagher CG, O'Laoide R, Canny G, Broderick A, Hayes R, et al. Outcome in cystic fibrosis liver disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:104–9.
- [52] Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Constantini D, Padoan R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatol Baltim Md* 2002;36:1374–82.
- [53] Koh C, Sakiani S, Surana P, Zhao X, Eccleston J, Kleiner DE, et al. Adult-onset cystic fibrosis liver disease: diagnosis and characterization of an underappreciated entity: Koh Sakiani, et al. *Hepatology* 2017;66:591–601.
- [54] Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011;10:S29–36.
- [55] Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off* 2013;12:116–24.
- [56] Ayoub F, Trillo-Alvarez C, Morelli G, Lascano J. Risk factors for hepatic steatosis in adults with cystic fibrosis: similarities to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2018;10:34–40.

- [57] Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12 [CD000222].
- [58] Hayes D, Warren PS, McCoy KS, Sheikh SI. Improvement of hepatic steatosis in cystic fibrosis with ivacaftor therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:578–9.
- [59] Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2010;86:1–7.
- [60] Marquette M, Haworth CS. Bone health and disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2016;20:2–5.
- [61] Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabédian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros* 2011;10:S16–23.
- [62] Sermet-Gaudelus I, Delion M, Durieu I, Jacquot J, Hubert D. Bone demineralization is improved by ivacaftor in patients with cystic fibrosis carrying the p.Gly551Asp mutation. *J Cyst Fibros* 2016;15:e67–9.
- [63] Spira A, Gutierrez C, Chaparro C, Hutcheon MA, Chan CK. Osteoporosis and lung transplantation: a prospective study. *Chest* 2000;117:476–81.
- [64] Tipirneni KE, Woodworth BA. Medical and surgical advancements in the management of cystic fibrosis chronic rhinosinusitis. *Curr Otorhinolaryngol Rep* 2017;5:24–34.
- [65] Liang J, Higgins T, Ishman SL, Boss EF, Benke JR, Lin SY. Medical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review: medical management of CRS in CF. *Laryngoscope* 2014;124:1308–13.
- [66] Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et al. International Consensus Statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;4(Suppl 1):S22–09.
- [67] Mainz JG, Schaedlich 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.
- [68] 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* 2014;13:461–70.
- [69] 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* 2015;40:16–21.
- [70] Sueblinvong V, Whittaker LA. Fertility and pregnancy: common concerns of the aging cystic fibrosis population. *Clin Chest Med* 2007;28:433–43.
- [71] Jones GH, Walshaw MJ. Potential impact on fertility of new systemic therapies for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2015;16:25–7.
- [72] Tedesco FJ, Brown R, Schuman BM. Pancreatic carcinoma in a patient with cystic fibrosis. *Gastrointest Endosc* 1986;32:25–6.
- [73] Davis TM, Sawicka EH. Adenocarcinoma in cystic fibrosis. *Thorax* 1985;40:199–200.
- [74] Johannesson M, Askling J, Montgomery SM, Ekbom A, Bahmanyar S. Cancer risk among patients with cystic fibrosis and their first-degree relatives. *Int J Cancer* 2009;125:2953–6.
- [75] Maisonneuve P, FitzSimmons SC, Neglia JP, Campbell PW, Lowenfels AB. Cancer risk in nontransplanted and transplanted cystic fibrosis patients: a 10-year study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:381–7.
- [76] Neglia JP, FitzSimmons SC, Maisonneuve P, Schöni MH, Schöni-Affolter F, Corey M, et al. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995;332:494–9.
- [77] Maisonneuve P, Marshall BC, Knapp EA, Lowenfels AB. Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year Nationwide Study from the United States. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2013;105:122–9.
- [78] Qu X, Tang Y, Hua S. Immunological approaches towards cancer and inflammation: a cross talk. *Front Immunol* 2018;9:563.
- [79] Yasunaga J-I, Matsuoka M. Oncogenic spiral by infectious pathogens: cooperation of multiple factors in cancer development. *Cancer Sci* 2018;109:24–32.
- [80] Dorsey J, Gonska T. Bacterial overgrowth. Bacterial overgrowth dysbiosis, inflammation, and dysmotility in the cystic fibrosis intestine. *J Cyst Fibros* 2017;16:S14–23.
- [81] Dai Z, Coker OO, Nakatsu G, Wu WKK, Zhao L, Chen Z, et al. Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. *Microbiome* 2018;6:70.
- [82] Zhang J, Wang Y, Jiang X, Chan HC. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – Emerging regulator of cancer. *Cell Mol Life Sci* 2018;75:1737–56.
- [83] Hadjiliadis D, Khoruts A, Zauber AG, Hempstead SE, Maisonneuve P, Lowenfels AB, et al. Cystic fibrosis colorectal cancer screening consensus recommendations. *Gastroenterology* 2018;154 [736e14–745e14].
- [84] Rousset-Jablonski C, Reynaud Q, Nove-Josserand R, Ray-Coquard I, Mekki Y, Golfier F, et al. High proportion of abnormal pap smear tests and cervical dysplasia in women with cystic fibrosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;221:40–5.
- [85] Krynnitz B, Edgren G, Lindelöf B, Baecklund E, Brattström C, Wilczek H, et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008 – A Swedish population-based study. *Int J Cancer* 2013;132:1429–38.
- [86] Fink AK, Yanik EL, Marshall BC, Wilschanski M, Lynch CF, Austin AA, et al. Cancer risk among lung transplant recipients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16:91–7.
- [87] Feist A, Lee R, Osborne S, Lane J, Yung G. Increased incidence of cutaneous squamous cell carcinoma in lung transplant recipients taking long-term voriconazole. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1177–81.
- [88] Plant BJ, Goss CH, Plant WD, Bell SC. Management of comorbidities in older patients with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* 2013;1:164–74.
- [89] Berg KH, Ryom L, Faurholt-Jepsen D, Pressler T, Katzenstein TL. Prevalence and characteristics of chronic kidney disease among Danish adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2018;17:478–83.
- [90] Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Smyth AR, Goss CH. Risk factors for chronic kidney disease in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1147–52.
- [91] Novel-Catin E, Pelletier S, Reynaud Q, Nove-Josserand R, Durupt S, Dubourg L, et al. Aminoglycoside exposure and renal function before lung transplantation in adult cystic fibrosis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2018, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfy084> [Accéder le 18 avril 2018. Disponible sur : <https://academic.oup.com/ndt/advance-article/doi/10.1093/ndt/gfy084/4976470>].
- [92] Santoro D, Postorino A, Lucanto C, Costa S, Cristadoro S, Pellegrino S, et al. Cystic fibrosis: a risk condition for renal disease. *J Ren Nutr* 2017;27:470–3.
- [93] Yahiaoui Y, Jablonski M, Hubert D, Mosnier-Pudar H, Noel L-H, Stern M, et al. Renal involvement in cystic fibrosis: diseases spectrum and clinical relevance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:921–8.

Comorbidités chez l'adulte mucoviscidosique

13

- [94] Stirati G, Antonelli M, Fofi C, Fierimonte S, Pecci G. IgA nephropathy in cystic fibrosis. *J Nephrol* 1999;12:30–1.
- [95] Stankovic Stojanovic K, Hubert D, Leroy S, Dominique S, Grenet D, Colombat M, et al. Cystic fibrosis and AA amyloidosis: a survey in the French cystic fibrosis network. *Amyloid* 2014;21:231–7.
- [96] Broekroelofs J, Navis GJ, Stegeman CA, van der Bij W, de Boer WJ, de Zeeuw D, et al. Long-term renal outcome after lung transplantation is predicted by the 1-month postoperative renal function loss. *Transplantation* 2000;69:1624–8.
- [97] Rocha PN, Rocha AT, Palmer SM, Davis RD, Smith SR. Acute renal failure after lung transplantation: incidence, predictors and impact on perioperative morbidity and mortality. *Am J Transplant* 2005;5:1469–76.
- [98] Stephenson AL, Mannik LA, Walsh S, Brotherwood M, Robert R, Darling PB, et al. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis: a population-based cohort study. *Am J Clin Nutr* 2013;97:872–7.
- [99] González Jiménez D, Muñoz-Codoceo R, Garriga-García M, Molina-Arias M, Álvarez-Beltrán M, García-Romero R, et al. Excess weight in patients with cystic fibrosis: is it always beneficial? *Nutr Hosp* 2017;34:578.
- [100] Alvarez JA, Ziegler TR, Millson EC, Stecenko AA. Body composition and lung function in cystic fibrosis and their association with adiposity and normal-weight obesity. *Nutrition* 2016;32:447–52.
- [101] Rhodes B, Nash EF, Tullis E, Pencharz PB, Brotherwood M, Dupuis A, et al. Prevalence of dyslipidemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010;9:24–8.
- [102] Hull JH, Garrod R, Ho TB, Knight RK, Cockcroft JR, Shale DJ, et al. Increased augmentation index in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2009;34:1322–8.
- [103] Silverborn M, Jeppsson A, Mårtensson G, Nilsson F. New-onset cardiovascular risk factors in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1536–43.
- [104] Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Zietse R, Unwin RJ, Ellison DH. Pathogenesis of calcineurin inhibitor – Induced hypertension. *J Nephrol* 2012;25:269–75.
- [105] Reichman G, De Boe V, Braeckman J, Michielsen D. Urinary incontinence in patients with cystic fibrosis. *Scand J Urol* 2016;50:128–31.
- [106] Ronan NJ, Elborn JS, Plant BJ. Current and emerging comorbidities in cystic fibrosis. *Presse Med* 2017;46:e125–38.
- [107] Burge AT, Holland AE, Sherburn M, Wilson J, Cox NS, Rasekaba TM, et al. Prevalence and impact of urinary incontinence in men with cystic fibrosis. *Physiotherapy* 2015;101:166–70.
- [108] Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, Duff A, Lambrecht P, Solé A, et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of the International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax* 2014;69:1090–7.
- [109] Quittner AL, Abbott J, Georgopoulos AM, Goldbeck L, Smith B, Hempstead SE, et al. International committee on mental health in cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax* 2016;71:26–34.