



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Affections liées ou associées à CFTR

Argumentaire

**Centre de Référence Maladies Rares
Mucoviscidose et maladies apparentées**

Novembre 2021

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence Maladies Rares Mucoviscidose et Maladies apparentées, avec la contribution d'un groupe de travail pluridisciplinaire, sous la coordination du Pr Isabelle SERMET-GAUDELUS, Paris.

Il a servi de base à l'élaboration du PNDS **Evaluation diagnostique et prise en charge des affections liées ou associées à CFTR**

Le PNDS est téléchargeable sur le site de la Filière Muco-CFTR

Sommaire

Table des matières

Liste des abréviations	3
Préambule	5
Argumentaire	6
Tableau de gradation des recommandations selon l'HAS	6
Annexe 2. Liste des participants	18
Références bibliographiques	20

Liste des abréviations

ABCD	Absence Bilatérale des Canaux Déférents
ABPA	Aspergillose Broncho Pulmonaire Allergique
AL-CFTR	Affection Liée à CFTR
AA-CFTR	Affection Associée à CFTR
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMP	Aide médicale à la procréation
ARC	Affections RhinoSinusiennes Chroniques
BPCO	Bronchopathie Chronique Obstructive
CCC	Courant de Court-Circuit
CCV	Conséquence Clinique Variable pour un variant
CF	Cystic Fibrosis
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
CFTR-RD	CFTR-Related Disorder
CFSPID	CF Screen Positive Inconclusive Diagnostic
Cl-	Ions chlorures
CRCM	Centre de Ressource et de Compétence de la Mucoviscidose
CRMS	CFTR-Related Metabolic Syndrome
CSP	Cholangite Sclérosante Primitive
DDB	Dilatation Des Bronches
DDP	Différence De Potentiel
DgNC	Diagnostic Non Conclu
DNN	Dépistage Néonatal
ECBC	Examen Cytobactériologique des Crachats
EFR	Épreuves Fonctionnelles Respiratoires
HCO ₃ ⁻	Bicarbonates
IPE	Insuffisance Pancréatique Exocrine
IP	Insuffisance Pancréatique
IRCO	Insuffisance Respiratoire Chronique Obstructive
KPPA	Kératodermie Palmoplantaire Aquagénique
MT	Médecin Traitant
MV	Mucoviscidose
NO	Monoxyde d'azote

PA	Pancréatite Aiguë
PAR	Pancréatite Aiguë Récurrente
PC	Pancréatite Chronique
PCI	Pancréatite Chronique Idiopathique
PI	Pancréatite Idiopathique
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PNS	Polypose Naso-Sinusienne
RSC	Rhino-Sinusite Chronique
SNG	Séquençage de Nouvelle Génération
SP	Suffisant Pancréatique
TIR	Trypsine Immuno-Réactive
TS	Test de la Sueur
VSCI	Variant de Signification Clinique Inconnue

Préambule

Le PNDS sur l'évaluation diagnostique et la prise en charge des affections liées ou associées à CFTR a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

Tableau de gradation des recommandations selon l'HAS

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Tableau 1. Principales études de cohorte concernant des patients présentant une Absence Bilatérale des Canaux Déférents (ABCD) compatible avec une Affection Liée à CFTR (AL-CFTR)

Référence	Niveau de preuve	Définition clinique (diagnostic différentiel)	TS oui/non	Analyse génétique oui/non	Etude génétique	Autres tests fonctionnels	Autres symptômes
Bareil 2007	C4	Diagnostic clinique d'ABCD, échographie et spermogramme. Exclusion des patients avec anomalie rénale N= 182 patients ABCD	Non	Oui 84% ont 2 variants CFTR 9% ont 1 variant 7% n'ont pas de variant CFTR Les variants les plus fréquents sont : F508del (24%), 5T (17%), R668C, D1152H et R117H (3% chacun) 16% des patients sont F508del/5T	Oui 30 variants CFTR + polyT	Non	Non
Casals 2000	C4	Diagnostic clinique, échographique et analyse sperme 110 ABCD Et 24 AUCD	Non	Oui ABCD : 56% ont 2 variants, 29% 1 seul, 15% aucun AUCD : 21% ont 2 variants, 17% 1 variant et 62% aucun.	Oui Etude génétique extensive	Non	Agénésie rénale chez 5% des ABCD (dont 2 ont aussi 1 variant CFTR) et 41% des AUCD (dont 3 avec 1 variant)
Castellani 1999	C4	Canaux déférents non palpables Azoospermie Ejaculat de faible volume avec pH acide 42 patients ABCD	6 tests de la sueur positifs et 11 intermédiaires	1 patient a 2 mutations CFTR, 22 patients ont 1 seule mutation, et 16 patients ont un polymorphisme 5T	Oui 16 variants	DDP : normale chez les 12 patients testés	Les manifestations cliniques associées sont le plus souvent ORL (sinusite chronique, PNS, anomalie radiologique des sinus)
Chillón 1995	C4	Diagnostic clinique et échographique, azoospermie 102 patients ABCD	Non	19% ont 2 variants 53% ont 1 variant 28% n'ont pas de variant 21% ont un allèle 5T, parfois en association avec 1 variant MV (22% patients F508del/5T)	Oui 28 mutations + allèle 5T	Non	ABCD isolée

Claustres 2000	C4	Non précisé 800 patients ABCD Et 3710 MV	Non	Oui Concernant les ABCD : 48% ont 2 variants (18% sont F508del/5T, 5% F508del/R117H) 25% ont 1 variant	Oui 8 à 31 mutations + polyT	Non	-
Dohle 1999	C4	Examen physique Azoospermie Ejaculat de faible volume avec pH acide. 21 patients ABCD	Oui Positif dans 8 cas sans corrélation avec CCC	Oui 8 patients avec 2 variants CFTR 6 avec 1 variant 7 sans variant. F508del chez 8 patients, R117H chez 6, A445E chez 3, allèle 5T chez 4	Oui 10 mutations + poly-T	CCC : 4 résultats typiques de MV (2 avec symptômes autres mais TS négatif, 2 sans autre symptôme) 10 normaux 1 non conclu 7 intermédiaires	3 atteintes ORL 2 stéatorrhée 1 pathologie respiratoire obstructive Autres patients sans symptômes du spectre CFTR
Gervais 1993	C4	Diagnostic clinique 23 patients ABCD	Les 4 patients porteurs de R117h ont un TS >60 (normal si <60)	11 ont au moins 1 F508del 3 F508del/R117H	Oui	Non	0
Nove Josserand 2001	C4	Canaux déférents non palpables Azoospermie Ejaculat de faible volume, pH acide, fructose bas. 50 patients ABCD	Le TS est positif dans 38% des cas et intermédiaire dans 48% des cas.	30% sont hétérozygotes composites et 52% ont un seul variant. Variants les plus fréquents : F508del, R117H et l'allèle 5T	Oui 22 mutations + poly-T	Radio thoracique, scan sinus, échographie abdominale, biologie	52% présentent des anomalies ORL. Le diagnostic de MV classique est retenu chez 4 patients
E.Ratbi 2007	C4	Diagnostic clinique, azoospermie et anomalies biochimiques caractéristiques, confirmation échographique de l'ABCD, exclusion des patients avec anomalies rénales. 222 ABCD	Non	82% ont 2 variants Les plus fréquents sont F508del > allèle 5T > R117H > autres	Oui Etude extensive	Non	ABCD isolée sans autre symptôme

Tableau 2. Principales études de cohorte concernant les dilatations des bronches (DDB) compatibles avec une Affection Liée à CFTR						
Référence étude	Niveau de preuve	Définition clinique (diagnostic différentiel)	TS (oui/non)	Analyse génétique Oui/non	Autres tests	Autres
Bergougnoux 2015}	C N4 (effectif faible)	27 patients	Non	Oui (analyse complète du gène)	Etude fonctionnelle associée.	
Hubert 2004	Grade C Niveau 4	46 patients DDB sans diagnostic étiologique	Oui pour tous les patients	Oui	Kit pour tous patients Screening complet du gène pour 3 patients	Etude rétrospective Utilisation DDP nasale 38 patients
Nick 2010	Grade B Niveau 2	2764 patients MV Diagnostic de MV= TDS anormal ou 2 variants	Oui mais pas de détail sur % de patients ayant effectivement eu le test	Oui mais pas de détails	Inconnue	Etude rétrospective de cohorte et registre portant patients MV qui ont survécu au-delà de 40 ans Etudie l'influence du sexe et de l'âge au diagnostic sur la survie
Girodon 1997	Grade C Niveau 4	32 patients DDB sans atteinte extra respiratoire. Bilan étiologique complet négatif.	Oui chez 31 patients sur 32	Oui	Screening complet du gène	
Biennu 2010	Grade C Niveau 3	122 patients DDB avec bilan étiologique négatif et TDS normal + groupes contrôles : 26 volontaires sains, 38 hétérozygotes CFTR 92 MV avec TDS> 60 mmol/L).	Oui normal chez tous les patients	Oui	Screening complet du gène	DDP nasale utile pour mettre en évidence dysfonction CFTR
Farley 2021	Grade C Niveau 4	19 patients ayant eu un diagnostic de MV à l'âge adulte	?	Oui pour tous patients (critère d'inclusion)	?	Etude rétrospective monocentrique qui analyse a posteriori les patients MV et dont 89% avaient une indication aux modulateurs de CFTR
Wurzel 2016	Grade C Niveau 3	161 enfants avec Bronchite bactérienne persistante et 25 contrôles	Non	Non		Etude de la relation entre les caractéristiques biologiques et microbiologiques et le risque de développer des DDB
Fajac 2008	Grade C Niveau 4	55 patients DDB dont aucun n'avait 2 mutations CFTR	Oui chez tous les patients	Oui chez tous les patients	Screening complet du gène (DHPLC)	Etude de l'influence de la dysfonction d'ENaC (variants des gènes ENaC β et γ) sur l'apparition de DDB en particulier quand il existe une trans hétérozygotie ENaC/variant ou mutation CFTR
rhDNase Study Group	Grade N Niveau 2	349 patients DDB RhDNase x2/j vs placebo 24 semaines	NA	NA	NA	Multicentrique USA RhDNase augmente exacerbations tendance statistiquement NS) et déclin du VEMS (0.3% placebo vs - 3.4 rhDNase, significatif)

Tableau 3. Principales études de cohorte concernant les pancréatites compatibles avec des Affections Liées à CFTR					
Référence étude	Grade	Définition clinique	TS	Analyse génétique	Commentaires
McWilliams Cancer 2010	C N 4	Recherche de mutations CFTR chez des patients atteints d'adénocarcinome du pancréas (949) versus 13340 témoins > 18 ans chez lesquels les mutations de CFTR avaient été recherchées pour diverses raisons	Non	Oui Kit CFTR 40+4	Etude cas témoins. Groupe contrôle différent (Recrutement sur 1 année à partir d'une base de laboratoire âge et sexe, tabagisme non précisé) Patients CFTR+ tous fumeurs
Hamoir Digestion 2013	C N 4	Etude observationnelle cas témoins sur le risque de cancer du pancréas associé à PI avec mutations PSSR1, CFTR et SPINK1. N=351	Non	Oui Profondeur ?	Groupe contrôle : 68 patients PC appariés âge et sexe sans mutation retrouvée Tous les patients ayant développé un cancer étaient fumeurs
Dermine https://www.snfge.org/content/ Rôle des mutations du gène CFTR au cours des pancréatites : histoire naturelle, relation génotype-phénotype et impact des facteurs associés.	C N 4	Recherche de mutations CFTR, PSSR1 et SPINK1 chez 1092 patients PCI. 240 étaient porteurs d'au moins 1 mutation CFTR. Suivi sur 4 ans et 4 mois.	Non	Oui Profondeur ?	Etude cas témoins (103 patients PI sans aucune mutation détectée). Données biologiques, imagerie et traitement recueillis rétrospectivement. Alcool et tabac augmentent le risque de PC
Ooi Gastroenterology 2011	B N 2	La perte de la fonction pancréatique associée à chaque génotype CFTR (mild/moderate-severe) a été déterminée sur la base d'un score de prévalence de l'insuffisance pancréatique	Oui	Oui Screening complet	Etude comparative non randomisée. N = 277 (62 avec PI vs 215 sans PI)
Davies Lancet Resp Med 2016	B N 2	Bénéfices et sécurité de l'ivacaftor chez de jeunes enfants MV porteurs d'une mutation gating de CFTR suivis 24 semaines Partie A (N=9, sécurité, PK, PD) et Partie B (N=34, sécurité, PK, PD et efficacité)	Oui	Oui 10 CFTR gating mutations	Etude ouverte, multicentrique, de phase 3 évaluant l'ivacaftor chez les enfants âgés de 2 à 5 ans Faible échantillon. Pas de groupe contrôle
Nichols Pediatric Respiratory review 2020	C N 4	Restauration de la fonction pancréatique chez une adolescente de 14 ans après 7 ans de traitement par ivacaftor	Oui	NC	Etude de cas (1)
Gelfond Clin Transl Gastroenterol. 2017	B N 4	Mesure de l'évolution du pH duodénal avant traitement et 1 mois après traitement par ivacaftor + paramètres cliniques (poids, douleurs abdominales) chez des patients MV adultes porteurs d'au moins 1 mutation G551D.	Oui	NC	Etude fonctionnelle (in vivo) de l'effet des modulateurs de CFTR sur les fonctions digestives (mesure pH intestinal et motilité après ingestion d'une capsule) Série de cas. Faible échantillon (N=15) tous adultes. CFTR est un important régulateur de la sécrétion de HCO ₃ ⁻

Carrion JPGN 2018	C N 4	Bénéfice d'un traitement par l'ivacaftor sur la disparition des épisodes de PA chez des patients MV. N=6. Elastase fécale, dose extraits pancréatiques, nb hospitalisations	Oui	Oui	Séries de cas. Etude multicentrique rétrospective. 6 patients recrutés d'âge variés (11, 13, 28, 42, 43, 60 ans) hétérozygotes F508 del et mutation gating
Akshintala Pancreatology 2019	C N 4	Bénéfice d'un traitement modulateur de CFTR (ivacaftor seul ou associé à tezacaftor ou lumacaftor) sur la diminution des épisodes de PA chez des patients MV. N=15	Oui	Oui	Série de cas. Etude rétrospective monocentrique concernant des patients MV quelque soient leurs mutations et le traitement modulateur de CFTR utilisé.
Johns BMC Gastroenterolog 2019.	C N 4	Bénéfice du traitement par ivacaftor chez un patient adulte F508del/R117H souffrant de PAR (20 hospitalisations sur 10 ans)	Oui	NC	Case report
Megalaa PEDIATR Pulmonol 2019	C N 4	PA ayant révélé la restauration de la fonction pancréatique chez un enfant de 10 ans G542X/G551D traité depuis 4 ans par ivacaftor et initialement IP	Oui	NC	Case report
Petrocheilou Children. 2020	C N 4	PA chez un adolescent de 14 ans après restauration partielle de la fonction pancréatique sous ivacaftor	Oui	NC	Case report
Gould J Can Assoc Gastroenterol. 2019	C N 4	PA chez une patiente MV de 16 ans F508del/F508del initialement IP après 20 mois de traitement par lumacaftor/ivacaftor associée à une amélioration de la fonction pancréatique	Oui	NC	Case report

Abréviations : ESGE : Société Européenne de Gastro-Entérologie

Tableau 4 : Principales études de cohorte concernant les atteintes Rhino-Sinusiennes Chronique (RSC) compatibles avec une Affection Liée à CFTR							
Référence étude	Grade HA S	Clinique	Arguments pour AL-CFTR plutôt que muco	TS O/N	Analyse génétique Oui/non	DDP (Oui/Non)	Conclusion
Raman, 2002	4	58 RSC sans critère de MV 13 patients asthmatiques dont 2 porteurs de variant CFTR 1 porteur de PNS. Pédiatrie 6 mois- 15 ans	Atteinte ORL exclusive 1 seul variant mis en évidence TS (-) ou intermédiaire	(-) n=55 Intermédiaire n=3	Oui 7/58 (12,1%) porteur d'1 variant MV 87 mutations + polymorphisme intron 8 F508del n=5 R117H-5T n=1 I148T n=1	N	-Prévalence variants CFTR de la MV plus fréquents / population générale -Atteinte d'1 seul allèle suffisant pour baisser clairance mucociliaire
Wang 2002	4	147 RSC vs 123 sujets sains. Adultes 22-75 ans	-	N n=8/10 (+) n=1/10 Intermédiaire n+1/10	Oui 16 mutations + polymorphisme 5T, 7T, 9T IVS8 +F508C, I507V, I506V PUIS séquençage gène CFTR chez 10 patients porteurs d'un variant CFTR	Oui 22 11/porteurs de mutation CFTR 11/porteurs de polymorphisme 5T 1 anormal (MV) 21 normaux	-11/147 (7%) porteurs d'1 mutation CFTR MV dont 1 diagnostiqué MV (2 mutations MV) 2/11 ont une 2eme mutation après séquençage gène CFTR dont 1 avec TS intermédiaire mais DPN normal. 11/147 ont polymorphisme 5T
Coste 2004	4	42 patients adultes préselectionnés comme porteurs d'1 ACS (sinusite chronique atypique). Evaluation prévalence DCP/ anomalie CFTR	Atteinte mono organe pour la plupart. Pas d'ATCD familial Mais infertilité n=2 Diarrhée chronique n=1	Pas systémique	Oui Kit CF-OLA 31 mutations PUIS PCR-DGGE si screening + ou si recherche de DCP (-) 1- patients porteur d'au moins 1 variant CFTR dont 2 MV découvertes	Oui Kit CF-OLA 31 mutations PUIS PCR-DGGE si screening + ou si recherche de DCP (-) 1- patients porteur d'au moins 1 variant CFTR dont 2 MV découvertes	La présence d'une « ACS » est 1 entité à rechercher, permettant de trouver plus de porteurs de mutation CFTR voire diagnostiquer MV ou AL-CFTR 16/42 (38%) porteurs d'au moins 1 variant CFTR MV dont 2 MV
Kilinc 2020	43	24 patients pédiatriques Etude prospective 10 ans. Evaluation caractéristiques cliniques et génétiques des AL-CFTR	Exclusion MV par TS, analyse génétique	Oui	Oui Séquençage CFTR- Méthode Sanger	Non	15/24 RSC 6/24 PNS Autres symptômes notés autre: Toux n=19, Diarrhée chronique n=1, Pancréatite chronique n=1, hémoptysie n=1, retard de croissance n=1 ECBC (+) n=17/24 SA, Haemophilus, Pseudomonas, Pneumocoque Pas de précision sur les mutations retrouvées chez RSC et PNS

RSC : rhinosinusite chronique, MV : mucoviscidose, PNS : polypose nasosinusienne, TS : test de la sueur ; + : Chlorure sudoral > 60 mmol/L ; - : Chlorure sudoral < 30 mmol/L

Tableau 5 : Principales études de cohorte concernant les Aspergillose Broncho Pulmonaire Allergique (ABPA) compatibles avec une Affections Liée à CFTR					
Référence étude	Grade (A à C)	Définition clique	TDS/autre	Analyse génétique	Analyse critique et synthèse
Gamaletsou 2018	2	12 ABPA/CFTR 36 ABPA contrôles 64 ans	oui tous les porteurs de variants compatibles avec diagnostic de MV (2)	Oui 36 mutations	Observationnel rétrospectif cas -témoin 1 :3. Appariement âge et sexe 189 ABPA dont 156 screenées génétiquement, une mutation CFTR chez 11,5 % et F508del 12/18 (7,7%); TS réalisé chez les porteurs d'une mutation CFTR et exclusion MV; hypergammaglobulinémie et rhinosinusite = marqueurs phénotypiques des mutés F508del.
Agarwal 2012	3	79 ABPA 268 contrôles		NA	Méta-analyse pour déterminer le lien et la fréquence des mutations CFTR dans l'ABPA. 4 études (Miller, Marchand, Eaton et Aron) OR à 10.39 (IC 95% 4.35–24.79) en comparaison à un groupe contrôle (79 ABPA et 268 contrôle) et à 5.53 (IC 95% 1.62–18.82) en comparaison à une population asthmatique.
Marchand 2001	3	Asthme, infiltrats pulm, DDB centrales, tests cut, IgE tot>450, IgE spé et sérologie, éosinophilie, Cl- sudoral <60 mmol/L. 21 ABPA 43 asthmatiques allergiques sans ABPA 142 contrôles 55.5 ans	TS oui/autres non	Oui 13 mutations + intron 8 5 T	Fréquence mutation CFTR dans ABPA versus asthme allergique. Cas témoin. 1 mutation CFTR chez 6/21 ABPA (F508del [n = 2], G542X [n = 1], R1162X [n = 1], 1717 -1 G>A [n = 1], et R117H [n = 1]) vs. 2/43 chez asthmatique (F508del, 717 -1 G>A) et 6/142 contrôles
Eaton 2002	3	Asthme, infiltrats pulm, DDB centrales, tests cut, IgE tot>1000, IgE spé et sérologie, éosinophilie>350 31 ABPA 34 contrôles sains et 51 asthmes	oui tous les porteurs d'une mutation TS<40	16 mutations	Cas-témoin. 16 CF mutations – F508del, I507del, R117H, W1282X, 621 + 1 G>T, R334W, R347P, A455E, 1717 -1 G>A, G542X, 5549N, G551D, R553X, R560T, N1303K and 3849 + 10 kb C>T
Aron 1999	3	Asthme, infiltrats pulm, DDB centrales, tests cut, IgE tot>1000, IgE spé et sérologie, éosinophilie. 16 ABPA 39 contrôles	Non	Oui 31 mutations	Cas-témoin. 1 mutation 4/14 ABPA (1 R1162X, 1 N1303K, et 2 F508del mutations); 2/39 contrôles
Miller 1996	3	Asthme, infiltrats pulm, DDB centrales, tests cut, IgE tot>1000, IgE spé et sérologie, éosinophilie, Cl- <40 mmol/L 11 ABPA 53 BPCO Age 37.5 ans	TS<40 11/11 TIR 9/11 DPN 3/11	2 groupes 6 mutations+ 9 pour les ABPA	Cas-témoin. 1 patient 2 mut (F508del; R347H) et 5 porteur d'1 mut (4 F508del; 1 R117H). 6/11 ABPA porteurs d'au moins 1 mutation vs. 1/53 contrôles

Lebecque 2011	4	18/21 de la cohorte de Marchand Pas de contrôle Age : 58.9 ans	TS oui/autres non	Oui Séquençage 27 exons/recherche grands réarrangements	Au moins 1 mutation (12/18, 67%) par rapport à la population générale (p 0,0001; OR 48,0, IC à 95 % 5,2 à 445.3); 2 mutations 4/18 (p0,0001; OR 714, IC à 95 %75 à 6797).
------------------	---	----------------------------------------------------------------------	-------------------	------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

TABLEAU 6 : Principales études de cohortes concernant des enfants sans diagnostic au dépistage néonatal de la MV					
Auteur, année, pays	Méthodologie, Grade	Objectif	Population	Critères de jugement/Évaluation	Résultats et signification
KHARRAZI 2015 USA	Rétrospective Descriptive C	Performances de l'algorithme du dépistage NN	2007-2012 Californie 553 NN dépistés CRMS	Conversion MV Suivi	Conversion : 20/553 (5,8%) (TS ≥ 60 mmol/L CI- 17/20 (85%, Critère non validé de diagnostic MV 15% (EF) Age moyen de conversion 2.5+/- 1.4 ans, (n=2 conversions à 5 ans) Durée moyenne 4,5 ans Préconisation : suivre les guidelines de la CFF avec visites trimestrielles au CRCM pour au moins un an
GROVES 2015 AUSTRALIE	Rétrospective Descriptive Cohorte appariée C	Devenir à long terme des enfants avec une mutation p.F508del et un taux de CI sudoral initial intermédiaire	1996-2010 29 enfants avec TS intermédiaire ; 14 convertis de CRMS à MV sont appariés 2: 1 avec un dépisté MV	Conversion MV Suivi	Conversion 14/29 (48%) (TS ≥ 60 mmol/L CI- 2/14, Critères non validés de diagnostic MV pour le reste). Age de conversion 0.2 ans (0.11-4.76) (le plus âgé à 5 ans). Pas d'analyse complémentaire du gène ! Devenir à 2, 5 et 10 ans, Jusqu'à 10 ans mais 28% perdus de vue : Clinique plus modérée, moins de PA (p=0.005), d'IPE : (p=0.006), état nutritionnel meilleur à 2 ans (p=0.047), meilleur VEMS/CVF à 5 et 10 ans/MV Préconisation : suivi rapproché des NN avec un TS intermédiaire. Importance d'un suivi au-delà de la première année chez ces enfants sans recommandations sur la durée
REN 2015 USA	Rétrospective Transversale Descriptive (Après reclassification) C	Devenir des CRMS	2010-2012 CFF registre 1540 MV et 309 CRMS	Conversion MV Suivi	Non applicable Sur 1 an, 3 visites ? Croissance normale, meilleur état nutritionnel/MV, mais 11% PA Préconisation : suivre les recommandations CFF pour le suivi des CRMS, contrôle des infections croisées ;
LEVY 2017 USA	Rétrospective Transversale Descriptive C	Validation du classement CRMS et MV après DNN	1994-2012 57 CRMS 300 MV	Conversion MV Suivi	Non applicable 96% d'enfants < 8 ans, 2 > 18 ans Meilleur état nutritionnel, pas d'insuffisance pancréatique et moins d'infection à PA (p ≤ 0.001)/MV Pas de préconisation de suivi
TERLIZZI 2019 ITALIE	Rétrospective Descriptive C	Prévalence et suivi des CRMS en Toscane	2011-2016 50 CRMS 32 MV	Conversion MV Suivi	Conversion 5/50 (10%) (Tous TS ≥ 60 mmol/L), beaucoup de variants non identifiés ++ (44/100 Age médian de conversion 2,02 ans (min 0,15-max 4,07) Durée médiane de suivi 0,54 ans (min 0,06-max 6). 74% ont un diagnostic conclu : 10% MV, 34% sain ; 26% hétérozygote porteur Bon état nutritionnel, tous SP Préconisation : difficile de décider quand arrêter le suivi de ces enfants car les symptômes peuvent apparaître bien plus tard dans la vie

OOI 2105 CANADA et ITALIE	Prospective Cohorte appariée Descriptive B	Devenir des enfants CRMS	2007-2013 82 CRMS 80 MV	Conversion MV Suivi	Conversion 9/82 (11%) (Critères de conversion stricts CFTR2 et/ou TS \geq 60 mmol/L) ; Age de conversion moyen 21,3 +/-13,8 mois) Durée médiane du suivi 24,8 mois, Meilleur état nutritionnel ($p < 0,001$), moins de PA ($p < 0,004$)/MV Préconisation : suivi tous les 6 mois dans les 2 premières années, puis annuel. Répéter le TS entre 2 et 3 ans, génotypage exhaustif Pas de recommandation sur la durée du suivi, idéalement suivi dans le CRCM. L'étude donne des résultats intermédiaires et sera suivie d'une étude à plus long terme.
MUNCK 2020 FRANC	Prospective Cohorte appariée Descriptive B	Expression phénotypique des enfants CRMS	2002-2009 63 CRMS 63 MV	Conversion MV Suivi	Conversion 28/63 (44%) (Critères de conversion stricts CFTR2 et/ou TS positif (TS seul (n=8) ; CFTR2 seul (n=12) ou les deux (n=8) ; Age de conversion NA) Durée moyenne de suivi 7,4 \pm 1.4 ans, Meilleur état nutritionnel ($p < 0.0001$), respiratoire ($p < 0.005$), bactériologique (PA < 0.0001) et meilleur score d'imagerie ($p < 0.0001$)/MV Préconisation : suivi dans le CRCM, jusqu'à 6 ans mais moins fréquemment que pour les MV Discussion autour d'un arrêt du suivi CRCM à 6 ans si l'enfant n'a pas les critères de diagnostic de MV et le MT doit rester vigilant particulièrement en cas de symptomatologie respiratoire chronique inexpliquée.
KASI 2019 USA	Prospective Descriptive 3 cohortes MV/CRMS/contrôles B	Comparaison de LCI et de spirométrie d'enfants MV, CRMS et contrôle	2016-2017 Californie 9 contrôles 11 CRMS 12 MV	LCI et VEMS1 en z- score Suivi	

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : Pubmed : PubMed (nih.gov) Sites internet : www.HAS.fr https://cftr2.org/ https://cftr.iurc.montp.inserm.fr/cftr Livre : Lenoir G. La Mucoviscidose. Ed. Doin (Paris), 1988.
Période de recherche	Période de travail : 1966 -2021
Langues retenues	Français, Anglais
Mots clés utilisés	CFTR related disorders (CFTR RD), CFTR associated disorders (CFTR AD), Cystic Fibrosis screen positive inconclusive diagnosis (CFSPID), CFTR related metabolic syndrom (CRMS)
Nombre d'études recensées	976
Nombre d'études retenues	207

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Isabelle SERET-GAUDELUS, Centre de référence Maladies Rares Mucoviscidose et Maladies Apparentées, Paris

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

- Dr Marie Pierre Audrezet, généticienne moléculaire, Brest
- Dr Katia Bessaci Kabouya, pneumo-pédiatre, Reims
- Dr Anne-Sophie Bonnel, pneumo-pédiatre, Versailles
- Pr Jacques Brouard, pneumo-pédiatre, Caen
- Dr Bérangère Coltey, pneumologue, Marseille
- Dr Laure Couderc, pneumo-pédiatre, Rouen
- Pr Dominique Debray, hépato-pédiatre, Paris
- Dr Sandra de Miranda, pneumologue, Suresnes
- Dr Eric Deneuille, pneumo-pédiatre, Rennes
- Dr Emmanuelle Girodon, généticienne moléculaire, Paris
- Dr Cathy Llerena, pneumo-pédiatre, Grenoble
- Dr Julie Macey, pneumologue, Bordeaux
- Dr Julie Mankikian, pneumologue, Tours
- Dr Clémence Martin, pneumologue, Paris
- Dr Marie Mittaine, pneumo-pédiatre, Toulouse
- Dr Anne Munck, gastro-pédiatre, Paris
- Dr Thao Nguyen-Khoa, biochimiste, Paris
- Dr Caroline Raynal, généticienne moléculaire, Montpellier
- Dr Natacha Remus, pneumo-pédiatre, Créteil
- Pr Isabelle Sermet-Gaudelus, pneumo-pédiatre, Paris
- Dr Nathalie Wizla, pédiatre, Lille
- Dr Laurence Weiss, pneumo-pédiatre, Strasbourg

Groupe de travail multidisciplinaire

Ont participé à la relecture du PNDS (par ordre alphabétique) :

- Dr Bérébice Colas, Médecin généraliste, Reims
- Dr Isabelle Danner-Boucher, pneumologue, Nantes
- Martine Karoubi, représentante de l'association Vaincre la Mucoviscidose, Paris
- Hélène Lecomte, infirmière coordinatrice, Lille
- Dr Bruno Ravoninjatovo, pneumologue, Reims
- Pr Philippe Reix, pneumo-pédiatre, Lyon
- Estelle Ruffier, représentante de l'association Vaincre la Mucoviscidose, Paris
- Dr Guillaume Thouvenin, pneumo-pédiatre, Paris

Gestion des intérêts déclarés :

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur l'évaluation diagnostic et la prise en charge des maladies liées ou associées à CFTR ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet de la [Filière MUCO-CFTR](#).

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

- Réunion physique : le 20 nov 2019
- Visioconférences : 10

2020 : 20 février, 29 avril, 13 mai, 04 juin, 02 juillet, 8 octobre, 5 novembre.

2021 : 29 juin, 01 sept, 24 sept.

Références bibliographiques

Abu-El-Haija M., Kumar S., Quiros J.A., Balakrishnan K., Barth B., Bitton S., Eisses J.F., Foglio E.J., Fox V., Francis D., et al. Management of acute pancreatitis in the pediatric population: A clinical report from the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition pancreas committee. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018;66:159–176.

Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, Gupta D. Link between CFTR mutations and ABPA: a systematic review and meta-analysis. *Mycoses.* 2012 Jul; 55(4):357-65.

Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, Moss R, Denning DW; ABPA complicating asthma ISHAM working group. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy.* 2013 Aug;43(8):850-73.

Ahmed N, Corey M, Forstner G, Zielenski J, Tsui LC, Ellis L, Tullis E, Durie P. Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas. *Gut.* 2003 Aug;52(8):1159-64.

Akshintala VS, Kamal A, Faghih M, Cutting GR, Cebotaru L, West NE, Jennings MT, Dezube R, Whitcomb DC, Lechtzin N, Merlo CA, Singh VK. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators reduce the risk of recurrent acute pancreatitis among adult patients with pancreas sufficient cystic fibrosis. *Pancreatology.* 2019 Dec; 19(8):1023-1026

Aliye Uc, Sohail Z Husain. Pancreatitis in Children. *Gastroenterology.* 2019 May;156(7):1969-1978

Amorim A. Pulmonology Portuguese Society Bronchiectasis Study Group. Recommendations for aetiological diagnosis of bronchiectasis. *Rev Port Pneumol (2006).* 2016 Jul-Aug;22(4):222-35.

Arkin LM, Flory JH, Shin DB, Gelfand JM, Treat JR, Allen J, Rubenstein RC, Yan AC. High prevalence of aquagenic wrinkling of the palms in patients with cystic fibrosis and association with measurable increases in transepidermal water loss. *Pediatr Dermatol.* 2012 Sep-Oct;29(5):560-6.

Armstead J, Morris J, Denning DW. Multi-country estimate of different manifestations of aspergillosis in cystic fibrosis. *PLoS One.* 2014 Jun 10;9(6):e98502.

Aron Y, Bienvenu T, Hubert D, Dusser D, Dall'Ava J, Polla BS. HLA-DR polymorphism in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Oct;104(4 Pt 1):891-2.

Audrézet MP, Chen JM, Le Maréchal C, Ruszniewski P, Robaszkiewicz M, Raguénès O, Quéré I, Scotet V, Férec C. Determination of the relative contribution of three genes-the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, the cationic trypsinogen gene, and the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene-to the etiology of idiopathic chronic pancreatitis. *Eur J Hum Genet.* 2002 Feb;10(2):100-6.

Audrézet MP, Munck A. Newborn screening for CF in France: An exemplary national experience. *Arch Pediatr.* 2020 Feb;27 Suppl 1:eS35-eS40.

Barben J. First description of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2021 Jan; 20(1):183.

Barben J, Castellani C, Munck A, et al. Updated guidance on the management of children with cystic fibrosis transmembrane regulator metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CRMS/CFSPID). *J Cyst Fibrosis* 2021 (20)810-819.

- Barben J, Southern KW.** Why Do We Screen Newborn Infants for Cystic Fibrosis? *Int J Neonatal Screen.* 2020 Jul 8; 6(3):56.
- Barben J, Southern KW.** Cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2016 Nov; 22(6):617-22.
- Bareil C, Bergougnoux A.** CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology. *Arch Pediatr.* 2020 Feb;27 Suppl 1:eS8-eS12.
- Bareil C, Guittard C, Altieri JP, Templin C, Claustres M, des Georges M.** Comprehensive and rapid genotyping of mutations and haplotypes in congenital bilateral absence of the vas deferens and other cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related disorders. *J Mol Diagn.* 2007 Nov; 9(5):582-8.
- Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, Burgel PR, Tullis E, Castaños C, Castellani C, Byrnes CA, Cathcart F, Chotirmall SH, Cosgriff R, Eichler I, Fajac I, Goss CH, Drevinek P, Farrell PM, Gravelle AM, Havermans T, Mayer-Hamblett N, Kashirskaya N, Kerem E, Mathew JL, McKone EF, Naehrlich L, Nasr SZ, Oates GR, O'Neill C, Pypops U, Raraigh KS, Rowe SM, Southern KW, Sivam S, Stephenson AL, Zampoli M, Ratjen F.** The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med.* 2020 Jan; 8(1):65-124.
- Bercusson A, Jarvis G, Shah A.** CF Fungal Disease in the Age of CFTR Modulators. *Mycopathologia.* 2021 Apr 4.
- Bergougnoux A, Viart V, Miro J, Bommart S, Molinari N, des Georges M, Claustres M, Chiron R, Taulan-Cadars M.** Should diffuse bronchiectasis still be considered a CFTR-related disorder? *J Cyst Fibros.* 2015 Sep;14(5):646-53.
- Bernardino RL, Jesus TT, Martins AD, Sousa M, Barros A, Cavaco JE, Socorro S, Alves MG, Oliveira PF.** Molecular basis of bicarbonate membrane transport in the male reproductive tract. *Curr Med Chem.* 2013; 20(32):4037-49.
- Bienvenu T, Lopez M, Girodon E.** Molecular Diagnosis and Genetic Counseling of Cystic Fibrosis and Related Disorders: New Challenges. *Genes (Basel).* 2020 Jun 4;11(6):619.
- Bienvenu T, Sermet-Gaudelus I, Burgel PR, et al.** Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channel dysfunction in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(10):1078-84.
- Bieth E, Hamdi SM, Mieusset R.** Genetics of the congenital absence of the vas deferens. *Hum Genet.* 2021 Jan; 140(1):59-76.
- Bieth E, Nectoux J, Girardet A, Gruchy N, Mittre H, Laurans M, Guenet D, Brouard J, Gerard M.** Genetic counseling for cystic fibrosis: A basic model with new challenges. *Arch Pediatr.* 2020 Feb;27 Suppl 1:eS30-eS34.
- Bishop MD, Freedman SD, Zielenski J, Ahmed N, Dupuis A, Martin S, Ellis L, Shea J, Hopper I, Corey M, Kortan P, Haber G, Ross C, Tzountzouris J, Steele L, Ray PN, Tsui LC, Durie PR.** The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene and ion channel function in patients with idiopathic pancreatitis. *Hum Genet.* 2005 Dec;118(3-4):372-81

Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, Sermet I, Schwarz M, Tzetis M, Wilschanski M, Bareil C, Bilton D, Castellani C, Cuppens H, Cutting GR, Drevínek P, Farrell P, Elborn JS, Jarvi K, Kerem B, Kerem E, Knowles M, Macek M Jr, Munck A, Radojkovic D, Seia M, Sheppard DN, Southern KW, Stuhmann M, Tullis E, Zielenski J, Pignatti PF, Ferec C. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros.* 2011 Jun;10 Suppl 2:S86-102.

Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, Sadoska KA, Robinson KA, Rock MJ, Farrell PM, Sontag MK, Rosenfeld M, Davis SD, Marshall BC, Accurso FJ. Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. *J Pediatr* **2009**, 155(6 Suppl), S106-116.

Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sadoska KA, Spear SL, Michel SH, Parad RB, White TB, Farrell PM, Marshall BC, Accurso FJ. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2009 Dec; 155(6 Suppl):S73-93.

Bui S, Dournes G, Fayon M, Bouchet S, Burgel PR, Macey J, Murriss M, Delhaes L. Aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) et mucoviscidose : mécanismes, diagnostic et alternatives thérapeutiques [Allergic Broncho-Pulmonary Aspergillosis (ABPA) in cystic fibrosis: Mechanisms, diagnosis and therapeutic options]. *Rev Mal Respir.* 2021 May;38(5):466-476

Cabrol C, Bienvenu T, Ruaud L, Girodon E, Noacco G, Delobbeau M, Fanian F, Richaud-Thiriez B, Van Maldergem L, Aubin F. Aquagenic Palmoplantar Keratoderma as a CFTR-related Disorder. *Acta Derm Venereol.* 2016 Aug 23; 96(6):848-9.

Cai H, Qing X, Niringiyumukiza JD, Zhan X, Mo D, Zhou Y, Shang X. CFTR variants and renal abnormalities in males with congenital unilateral absence of the vas deferens (CUAVD): a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Genet Med.* 2019 Apr;21(4):826-836.

Calton JB, Koripella PC, Willis AL, Le CH, Chiu AG, Chang EH. Paranasal sinus size is decreased in CFTR heterozygotes with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* **2017** Mar;7(3):256-260.

Carrion. Reduction of Recurrence Risk of Pancreatitis in Cystic Fibrosis With Ivacaftor: Case Series. *JPGN.* 2018 Mar, 66 (3)451-454

Casals T, Bassas L, Egozcue S, Ramos MD, Giménez J, Segura A, Garcia F, Carrera M, Larriba S, Sarquella J, Estivill X. Heterogeneity for mutations in the CFTR gene and clinical correlations in patients with congenital absence of the vas deferens. *Hum Reprod.* 2000 Jul; 15(7):1476-83.

Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, Tullis E, Assael BM, Bombieri C, Brown A, Casals T, Claustres M, Cutting GR, Dequeker E, Dodge J, Doull I, Farrell P, Ferec C, Girodon E, Johannesson M, Kerem B, Knowles M, Munck A, Pignatti PF, Radojkovic D, Rizzotti P, Schwarz M, Stuhmann M, Tzetis M, Zielenski J, Elborn JS. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros.* 2008 May;7(3):179-96.

Castellani C, Gomez Lira M, Frulloni L, Delmarco A, Marzari M, Bonizzato A, Cavallini G, Pignatti P, Mastella G. Analysis of the entire coding region of the cystic fibrosis transmembrane regulator gene in idiopathic pancreatitis. *Hum Mutat.* 2001 Aug;18(2):166.

Castellani C, Quinzii C, Altieri S, Mastella G, Assael BM. A pilot survey of cystic fibrosis clinical manifestations in CFTR mutation heterozygotes. *Genet Test*. 2001 Fall; 5(3):249-54.

Castellani C, Bonizzato A, Pradal U, Filicori M, Foresta C, La Sala GB, Mastella G. Evidence of mild respiratory disease in men with congenital absence of the vas deferens. *Respir Med*. 1999 Dec; 93(12):869-75.

Chang AB, Bush A, Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet*. 2018 Sep 8; 392(10150):866-879.

Chang EH, Tang XX, Shah VS, Launspach JL, Ernst SE, Hilkin B, Karp PH, Abou Alaiwa MH, Graham SM, Hornick DB, Welsh MJ, Stoltz DA, Zabner J. Medical reversal of chronic sinusitis in a cystic fibrosis patient with ivacaftor. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015 Feb;5(2):178-81.

Chaudhary N, Datta K, Askin FB, Staab JF, Marr KA. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator regulates epithelial cell response to *Aspergillus* and resultant pulmonary inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Feb 1;185(3):301-10.

Claustres M, Thèze C, des Georges M, Baux D, Girodon E, Bienvenu T, Audrezet MP, Dugueperoux I, Férec C, Lalau G, Pagin A, Kitzis A, Thoreau V, Gaston V, Bieth E, Malinge MC, Reboul MP, Fergelot P, Lemonnier L, Mekki C, Fanen P, Bergougnoux A, Sasorith S, Raynal C, Bareil C. CFTR-France, a national relational patient database for sharing genetic and phenotypic data associated with rare CFTR variants. *Hum Mutat*. 2017 Oct; 38(10):1297-1315.

Claustres M, Guittard C, Bozon D, Chevalier F, Verlingue C, Férec C, Girodon E, Cazeneuve C, Bienvenu T, Lalau G, Dumur V, Feldmann D, Bieth E, Blayau M, Clavel C, Creveaux I, Malinge MC, Monnier N, Malzac P, Mittre H, Chomel JC, Bonnefont JP, Iron A, Chery M, Georges MD. Spectrum of CFTR mutations in cystic fibrosis and in congenital absence of the vas deferens in France. *Hum Mutat*. 2000;16(2):143-56.

Claustres M, Guittard C, Bozon D, Chevalier F, Verlingue C, Férec C, Girodon E, Cazeneuve C, Bienvenu T, Lalau G, Dumur V, Feldmann D, Bieth E, Blayau M, Clavel C, Creveaux I, Malinge MC, Monnier N, Malzac P, Mittre H, Chomel JC, Bonnefont JP, Iron A, Chery M, Georges MD. Spectrum of CFTR mutations in cystic fibrosis and in congenital absence of the vas deferens in France. *Hum Mutat*. 2000; 16(2):143-56.

Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3;339(10):653-8.

Collaco JM, Blackman SM, Raraigh KS, Corvol H, Rommens JM, Pace RG, et al. Sources of variation in sweat chloride measurements in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:1375–1382.

Coste A, Girodon E, Louis S, Prulière-Escabasse V, Goossens M, Peynègre R, Escudier E. Atypical sinusitis in adults must lead to looking for cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Laryngoscope*. 2004 May;114(5):839-43.

Crockett S.D., Wani S., Gardner T.B., Falck-Ytter Y., Barkun A.N., American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee American gastroenterological association institute guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018;154:1096–1101

- Cuppens H**, Lin W, Jaspers M, Costes B, Teng H, Vankeerberghen A, Jorissen M, Droogmans G, Reynaert I, Goossens M, Nilius B, Cassiman JJ. Polyvariant mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genes. The polymorphic (Tg)m locus explains the partial penetrance of the T5 polymorphism as a disease mutation. *J Clin Invest*. 1998 Jan 15; 101(2):487-96.
- Dannhoffer L**, Blouquit-Laye S, Regnier A, Chinet T. Functional properties of mixed cystic fibrosis and normal bronchial epithelial cell cultures. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009;40: 717–723.
- Davies JC**, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelman WE, Sawicki GS, Southern KW, Robertson S, Green Y, Cooke J, Rosenfeld M; KIWI Study Group. 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 Resp Med* 2016 Feb; 4(2):107-15
- De Boeck K**, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016 Aug;4(8):662-674.
- De Boeck K**, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics*. 2005 Apr;115(4):e463-9.
- Deneau MR**, et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. *Hepatology* 2017;66:518-527
- Dequeker E**, Stuhmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, Cuppens H, des Georges M, Ferec C, Macek M, Pignatti PF, Scheffer H, Schwartz M, Witt M, Schwarz M, Girodon E. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders--updated European recommendations. *Eur J Hum Genet*. 2009 Jan; 17(1):51-65.
- Derichs N**, de Jonge H, Hug MJ. European Cystic Fibrosis Society-Clinical Trials Network (ECFS-CTN) and Diagnostic Working Group. Standard Operating Procedure: ion transport in rectal biopsies for diagnosis and clinical trials in cystic fibrosis (intestinal current measurement, ICM) 2011 available upon request on ECFS-CTN@uzleuven.be.
- D'Erme AM**, Braggion C, de Martino M, Greco A. Aquagenic palmoplantar keratoderma: a sign of cystic fibrosis early in life. *Int J Dermatol*. 2014 Nov; 53(11): e536-8.
- Dermine S**, E. Girodon-Boulandet, P. Calame, M.P. Vullierme, T. Bienvenu, P. Ruzsniowski, P. Lévy, V. Rebours. Rôle des mutations du gène CFTR au cours des pancréatites : histoire naturelle, relation génotype-phénotype et impact des facteurs associés. <https://www.snfge.org/content/Rôle-des-mutations-du-gène-CFTR-au-cours-des-pancréatites-histoire-naturelle-relation-génotype-phénotype-et-impact-des-facteurs-associés>.
- Di Mango E**, Overvest J, Keating C, Francis SF, Dansky D, Gudis D. Effect of highly effective modulator treatment on sinonasal symptoms in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2021 May;20(3):460-463.
- Dohle GR**, Veeze HJ, Overbeek SE, van den Ouweland AM, Halley DJ, Weber RF, Niermeijer MF. The complex relationships between cystic fibrosis and congenital bilateral absence of the vas deferens: clinical, electrophysiological and genetic data. *Hum Reprod*. 1999 Feb;14(2):371-4.
- Dominguez-Munoz JE**. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. Volume 18, Issue 8, December 2018, Pages 847-854

Douglas JE, Civantos AM, Locke TB, Sweis AM, Hadjiliadis D, Hong G, Dorgan DJ, Kohanski MA, Palmer JN, Adappa ND. Impact of novel CFTR modulator on sinonasal quality of life in adult patients with cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021 Feb;11(2):201-203.

Downing B, Irving S, Bingham Y, Fleming L, Bush A, Saglani S. Feasibility of lung clearance index in a clinical setting in pre-school children. *Eur Respir J*. 2016 Oct;48(4):1074-1080.

Dray X, Marteau P, Bienvenu T, Dusser D, Hubert D. Discussion on genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology*. 2003 Oct;125(4):1286.

Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, Arvanitakis M, Sanchez-Yague A, Vaysse T, Aithal GP, Anderloni A, Bruno M, Cantú P, Devière J, Domínguez-Muñoz JE, Lekkerkerker S, Poley JW, Ramchandani M, Reddy N, van Hooft JE. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Updated August 2018. *Endoscopy*. 2019 Feb;51(2):179-193

Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology*. 2002 Dec;123(6):1857-64.

Eaton TE, Weiner Miller P, Garrett JE, Cutting GR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations: do they play a role in the aetiology of allergic bronchopulmonary aspergillosis? *Clin Exp Allergy*. 2002 May;32(5):756-61.

Elliott RB. Letter: Wrinkling of skin in cystic fibrosis. *Lancet*. 1974 Jul 13;2(7872):108.

Fajac I, Viel M, Sublemontier S, Hubert D, Bienvenu T. Could a defective epithelial sodium channel lead to bronchiectasis? *Respir Res*. 2008; 9:46.

Farley H, Poole S, Chapman S, Flight W. Diagnosis of cystic fibrosis in adulthood and eligibility for novel CFTR modulator therapy. *Postgrad Med J*. 2021

Farmen, S.L., Karp, P.H., Ng, P., Palmer, D.J., Koehler, D.R., Hu, J., Beaudet, A.L., Zabner, J., and Welsh, M.J. Gene transfer of CFTR to airway epithelia: low levels of expression are sufficient to correct Cl⁻ transport and overexpression can generate basolateral CFTR. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2005 ; 289, L1123–L1130.

Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, Howenstine M, McColley SA, Rock M, Rosenfeld M, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Marshall BC, Sosnay PR. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017 Feb;181S:S4-S15.e1.

Farrell PM, Kosciak RE. Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1996 Apr; 97(4):524-8.

Feuillet-Fieux MN, Lenoir G, Sermet I, Elie C, Djadi-Prat J, Ferrec M, Magen M, Couloigner V, Manach Y, Lacour B, Bonnefont JP. Nasal polyposis and cystic fibrosis(CF): review of the literature. *Rhinology*. 2011 Aug;49(3):347-55.

Fisman D. Cystic fibrosis heterozygosity: Carrier state or haploinsufficiency? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Feb 11; 117(6):2740-2742.

Gaillard DA, Carré-Pigeon F, Lallemand A. Normal vas deferens in fetuses with cystic fibrosis. *J Urol*. 1997 Oct; 158(4):1549-52.

Gaïtch N, Hubert D, Gameiro C, Burgel PR, Houriez F, Martinez B, Honoré I, Chapron J, Kanaan R, Dusser D, Girodon E, Bienvenu T. CFTR and/or pancreatitis susceptibility genes mutations as risk factors of pancreatitis in cystic fibrosis patients? *Pancreatol.* 2016 Jul-Aug;16(4):515-22.

Gamaletsou MN, Hayes G, Harris C, Brock J, Muldoon EG, Denning DW. F508del CFTR gene mutation in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Asthma.* 2018 Aug;55(8):837-843.

Gangneux JP, Bougnoux ME, Hennequin C, Godet C, Chandenier J, Denning DW, Dupont B; LIFE program, the Société française de mycologie médicale SFMM-study group. An estimation of burden of serious fungal infections in France. *J Mycol Med.* 2016 Dec;26(4):385-390.

Garçon-Michel N, Roguedas-Contios AM, Rault G, Le Bihan J, Ramel S, Revert K, Dirou A, Misery L. Frequency of aquagenic palmoplantar keratoderma in cystic fibrosis: a new sign of cystic fibrosis? *Br J Dermatol.* 2010 Jul;163(1):162-6

Gelfond D, Heltshe S, Ma C, Rowe SM, Frederick C, Uluer A, Sicilian L, Konstan M, Tullis E, Christine Roach RN, Griffin K, Joseloff E, Borowitz D. Impact of CFTR Modulation on Intestinal pH, Motility, and Clinical Outcomes in Patients With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017 Mar; 8(3): e81

Gervais R, Dumur V, Rigot JM, Lafitte JJ, Roussel P, Claustres M, Demaille J. High frequency of the R117H cystic fibrosis mutation in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med.* 1993 Feb 11;328(6):446-7.

Girodon E, Cazeneuve C, Lebagry F, et al. CFTR gene mutations in adults with disseminated bronchiectasis. *Eur J Hum Genet* 1997; 5(3):149-55.

Gomez Lira M, Benetazzo MG, Marzari MG, Bombieri C, Belpinati F, Castellani C, Cavallini GC, Mastella G, Pignatti PF. High frequency of cystic fibrosis transmembrane regulator mutation L997F in patients with recurrent idiopathic pancreatitis and in newborns with hypertrypsinemia. *Am J Hum Genet.* 2000 Jun;66(6):2013-4.

Gostelie R, Stegeman I, Berkers G, Bittermann J, Ligtenberg-van der Drift I, Kipshagen PV, de Winter-de Groot K, Speleman L. The impact of ivacaftor on sinonasal pathology in S1251N-mediated cystic fibrosis patients. *PLoS One.* 2020 Jul 20;15(7):e0235638.

Gould M J, Ratjen F, Gonska T. Pancreatitis in a previously pancreatic insufficient patient with cystic fibrosis after treatment with lumacaftor/ivacaftor combination therapy. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2019 Mar; 2(Suppl 2): 361–362.

Groman JD, Hefferon TW, Casals T, Bassas L, Estivill X, Des Georges M, Guittard C, Koudova M, Fallin MD, Nemeth K, Fekete G, Kadasi L, Friedman K, Schwarz M, Bombieri C, Pignatti PF, Kanavakis E, Tzetis M, Schwartz M, Novelli G, D'Apice MR, Sobczynska-Tomaszewska A, Bal J, Stuhmann M, Macek M Jr, Claustres M, Cutting GR. Variation in a repeat sequence determines whether a common variant of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene is pathogenic or benign. *Am J Hum Genet.* 2004 Jan;74(1):176-9.

Groves T, Robinson P, Wiley V, Fitzgerald DA. Long-term outcomes of children with intermediate sweat chloride values in infancy. *J Pediatr.* 2015 Jun;166(6):1469-74.e1-3.

Hamoir C, Pepermans X, Piessevaux H, Jouret-Mourin A, Weynand B, Habyalimana J-B. Clinical and morphological characteristics of sporadic genetically determined pancreatitis as compared to idiopathic pancreatitis: higher risk of pancreatic cancer in CFTR variants. *Digestion* 2013; 87:229–39.

Han ST, Rab A, Pellicore MJ, Davis EF, McCague AF, Evans TA, Joynt AT, Lu Z, Cai Z, Raraigh KS, Hong JS, Sheppard DN, Sorscher EJ, Cutting GR. Residual function of cystic fibrosis mutants predicts response to small molecule CFTR modulators. *JCI Insight*. 2018 Jul 26;3(14):e121159.

Hayes D Jr, McCoy KS, Sheikh SI. Improvement of sinus disease in cystic fibrosis with ivacaftor therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Aug 15;190(4):468.

Hegyí P, Párniczky A, Lerch MM, Sheel ARG, Rebours V, Forsmark CE, Del Chiaro M, Rosendahl J, de-Madaria E, Szücs Á, Takaori K, Yadav D, Gheorghe C, Rakonczay Z Jr, Molero X, Inui K, Masamune A, Fernandez-Del Castillo C, Shimosegawa T, Neoptolemos JP, Whitcomb DC, Sahin-Tóth M; Working Group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International Consensus Guidelines for Risk Factors in Chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2020 Jun;20(4):579-585

Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn SJ, Floto AR, Grillo L, Gruffydd-Jones K, Harvey A, Haworth CS, Hiscocks E, Hurst JR, Johnson C, Kelleher PW, Bedi P, Payne K, Saleh H, Sreaton NJ, Smith M, Tunney M, Whitters D, Wilson R, Loebinger MR. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019 Jan;74(Suppl 1):1-69.

Hinson KF, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis; a review and a report of eight new cases. *Thorax*. 1952 Dec;7(4):317-33.

Hubert D, Fajac I, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Ellaffi M, Dall'ava-Santucci, Daniel Dusser J. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Adults With Diffuse Bronchiectasis. *J Cyst Fibros* 2004 Mar; 3(1):15-22.

Huyghe E, Boitrelle F, Methorst C, Miesusset R, Ray PF, Akakpo W, Koscinski I, Chalas C, Rives N, Plotton I, Robin G, El Osta R, Hennebicq S, Eustache F, Marcelli F, Lejeune H. Recommendations de l'AFU et de la SALF concernant l'évaluation de l'homme infertile [AFU and SALF recommendations for the evaluation of male infertility]. *Prog Urol*. 2021 Mar;31(3):131-144. French.

Jézéquel P, Dubourg C, Le Lannou D, Odent S, Le Gall JY, Blayau M, Le Treut A, David V. Molecular screening of the CFTR gene in men with anomalies of the vas deferens: identification of three novel mutations. *Mol Hum Reprod*. 2000 Dec; 6(12):1063-7.

Johns JD, Rowe SM. The effect of CFTR modulators on a cystic fibrosis patient presenting with recurrent pancreatitis in the absence of respiratory symptoms: a case report. *BMC Gastroenterolog* 2019.

Johnson, L.G., Olsen, J.C., Sarkadi, B., Moore, K.L., Swanstrom, R., and Boucher, R.C. Efficiency of gene transfer for restoration of normal airway epithelial function in cystic fibrosis. *Nat. Genet*. 1992 ; 2, 21–25.

Jones MM, Seilheimer DK, Pollack MS, Curry M, Crane MM, Rossen RD. Relationship of hypergammaglobulinemia, circulating immune complexes, and histocompatibility antigen profiles in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Dec;140(6):1636-9.

Kasi AS, Wee CP, Keens TG, Salinas DB. Abnormal Lung Clearance Index in Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID) Children with Otherwise Normal FEV₁. *Lung*. 2020 Feb; 198(1):163-167.

Katz KA, Yan AC, Turner ML. Aquagenic wrinkling of the palms in patients with cystic fibrosis homozygous for the delta F508 CFTR mutation. *Arch Dermatol.* 2005 May;141(5):621-4.

Kerem, E., Rave-Harel, N., Augarten, A., Madgar, I., Nissim-Rafinia, M., Yahav, Y., Goshen, R., Bentur, L., Rivlin, J., Aviram, M. et al. A Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator splice variant with partial penetrance associated with variable cystic fibrosis presentations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997 ; 155, 1914–1920

Kharrazi M, Yang J, Bishop T, Lessing S, Young S, Graham S, Pearl M, Chow H, Ho T, Currier R, Gaffney L, Feuchtbaum L; California Cystic Fibrosis Newborn Screening Consortium. Newborn Screening for Cystic Fibrosis in California. *Pediatrics.* 2015 Dec;136(6):1062-72.

Kilinc AA, Alishbayli G, Taner HE, Cokugras FC, Cokugras H. Clinical characteristics and genetic analysis of cystic fibrosis transmembrane conductance reseptor-related disease. *Pediatr Int.* 2020 May;62(5):629-633.

Krones E, Graziadei I, Trauner M, Fickert P. Evolving concepts in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int.* 2012 Mar; 32(3):352-69.

LaRusch J, Jung J, General IJ, Lewis MD, Park HW, Brand RE, Gelrud A, Anderson MA, Banks PA, Conwell D, Lawrence C, Romagnuolo J, Baillie J, Alkaade S, Cote G, Gardner TB, Amann ST, Slivka A, Sandhu B, Aloe A, Kienholz ML, Yadav D, Barmada MM, Bahar I, Lee MG, Whitcomb DC; North American Pancreatitis Study Group. Mechanisms of CFTR functional variants that impair regulated bicarbonate permeation and increase risk for pancreatitis but not for cystic fibrosis. *PLoS Genet.* 2014 Jul 17;10(7):e1004376

LaRusch J, Jung J, General IJ, Lewis MD, Park HW, et al. Mechanisms of CFTR Functional Variants That Impair Regulated Bicarbonate Permeation and Increase Risk for Pancreatitis but Not for Cystic Fibrosis. *PLoS Genet* 2014 ; 10(7): e1004376.

Lenoir G. *La Mucoviscidose.* Ed. Doin (Paris), 1988.

Levy H, Nugent M, Schneck K, Stachiw-Hietpas D, Laxova A, Lakser O, Rock M, Dahmer MK, Biller J, Nasr SZ, Baker M, McColley SA, Simpson P, Farrell PM. Refining the continuum of CFTR-associated disorders in the era of newborn screening. *Clin Genet* 2016 89(5), 539-549. doi: 10.1111/cge.12711

Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C, Löhr M, Patrick Maisonneuve. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J.* 2014 Oct;2(5):345-54

Liu JC, Modha DE, Gaillard EA. What is the clinical significance of filamentous fungi positive sputum cultures in patients with cystic fibrosis? *J Cyst Fibros* 2013;12:187—93.

Lowes MA, Khaira GS, Holt D. Transient reactive papulotranslucent acrokeratoderma associated with cystic fibrosis. *Australas J Dermatol.* 2000 Aug;41(3):172-4.

Mainz JG, Schädlich K, Schien C, Michl R, Schelhorn-Neise P, Koitschev A, Koitschev C, Keller PM, Riethmüller J, Wiedemann B, Beck JF. 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** Feb 10;8:209-17.

- Mainz JG**, Schien C, Schiller I, Schädlich K, Koitschev A, Koitschev C, Riethmüller J, Graepler-Mainka U, Wiedemann B, Beck JF. 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 Jul;13(4):461-70
- Mak V**, Jarvi KA, Zielenski J, Durie P, Tsui LC. Higher proportion of intact exon 9 CFTR mRNA in nasal epithelium compared with vas deferens. *Hum Mol Genet*. 1997 Nov; 6(12):2099-107.
- Marcorelles P**, Gillet D, Friocourt G, Ledé F, Samaison L, Huguen G, Ferec C. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein expression in the male excretory duct system during development. *Hum Pathol*. 2012 Mar; 43(3):390-7..
- Martín Carmona J**, Gómez Moyano E, Gómez Huelgas R, Martínez Pilar L. Aquagenic keratoderma and cystic fibrosis screening. *Med Clin (Barc)*. 2020 Sep 19:S0025-7753(20)30509-1.
- Martinez B**, Heller M, Gaitch N, Hubert D, Burgel PR, Levy P, Girodon E, Bienvenu T. p.Arg75Gln, a CFTR variant involved in the risk of CFTR-related disorders? *J Hum Genet*. 2014 Apr;59(4):206-10.
- Masson A**, Schneider-Futschik EK, Baatallah N, et al. Predictive factors for lumacaftor/ivacaftor clinical response. *J Cyst Fibros* 2018; S1569-1993(18)30821.
- Masson E**, Chen JM, Audrézet MP, Cooper DN, Férec C. A conservative assessment of the major genetic causes of idiopathic chronic pancreatitis: data from a comprehensive analysis of PRSS1, SPINK1, CTRC and CFTR genes in 253 young French patients. *PLoS One*. 2013 Aug 8;8(8):e73522
- Masson E**, Cédric Le Maréchal, Philippe Levy, Nadia Chuzhanova, Philippe Ruzniewski, David N Cooper, Jian-Min Chen, Claude Férec. Co-inheritance of a novel deletion of the entire SPINK1 gene with a CFTR missense mutation (L997F) in a family with chronic pancreatitis. *Mol Genet Metab*. Sep-Oct 2007;92(1-2):168-75
- Mayell SJ**, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ, Castellani C, Southern KW; European Cystic Fibrosis Society Neonatal Screening Working Group. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009 Jan; 8(1):71-8.
- McCormick J**, Cho DY, Lampkin B, Richman J, Hathorne H, Rowe SM, Woodworth BA. Ivacaftor improves rhinologic, psychologic, and sleep-related quality of life in G551D cystic fibrosis patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019 Mar;9(3):292-297.
- McWilliams RR**, Petersen GM, Rabe KG, Holtegaard LM, Lynch PJ, Bishop MD, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations and risk for pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2010;116:203–9
- Megalaa R**, Gopalareddy V, Champion E, Goralski JL. Time for a gut check : Pancreatic sufficiency resulting from CFTR modulator use. *Pediatr Pulmonol*. 2019, 54, E16-E18
- Mesbahi M**, Shteinberg M, Wilschanski M, et al. Changes of CFTR functional measurements and clinical improvements in cystic fibrosis patients with non p.Gly551Asp gating mutations treated with ivacaftor. *J Cyst Fibros* 2017; 16(1):45-8.

Miller AC, Comellas AP, Hornick DB, Stoltz DA, Cavanaugh JE, Gerke AK, Welsh MJ, Zabner J, Polgreen PM. Cystic fibrosis carriers are at increased risk for a wide range of cystic fibrosis-related conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Jan 21;117(3):1621-1627.

Miller PW, Hamosh A, Macek M Jr, Greenberger PA, MacLean J, Walden SM, et al. 1996

Moss RB, King VV. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 May;121(5):566-72.

Munck A, Bourmaud A, Bellon G, Picq P, Farrell PM; DPAM Study Group. Phenotype of children with inconclusive cystic fibrosis diagnosis after newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 2020 Jan 9

Munck A, Languépin J, Debray D, Lamireau T, Abely M, Huet F, Maudinas R, Michaud L, Mas E. Management of pancreatic, gastrointestinal and liver complications in adults cystic fibrosis. *Rev Mal Resp* 2015, 32, 566-585

Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R, Barben J, Southern KW; ECFS Neonatal Screening Working Group. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros*. 2015 Nov; 14(6):706-13.

Munck A. Heat wave and acute pancreatitis: very unusual cystic fibrosis presentation. *Pediatrics*. 2004 Jun;113(6):1846

Nadal M, Laudier B, Malinge MC, Binois R, Estève E. Kératodermie aquagénique palmaire chez une patiente hétérozygote pour la mutation c.3197G>C du gène CFTR [Aquagenic palmar keratoderma in a patient heterozygous for the mutation c.3197G>C in the CFTR gene]. *Ann Dermatol Venereol*. 2015 Mar;142(3):201-5.

Nichols AL, Davies JC, Jones D, Carr SB. Restoration of exocrine pancreatic function in older children with cystic fibrosis on ivacaftor. *Pediatric Respiratory review*. Volume 35, September 2020, Pages 99-102

Nick JA, Chacon CS, Brayshaw SJ, Jones MC, Barboa MC, St Clair CG, Young RL, Nichols DP, Janssen JS, Huitt GA, Iseman MD, Daley CL, Taylor-Cousar JL, Accurso FA, Saavedra MT, Sontag MK. Effects of Gender and Age at Diagnosis on Disease Progression in Long-Term Survivors of Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 1; 182(5):614-26.

Noone PG, Knowles MR. 'CFTR-opathies': disease phenotypes associated with cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations. *Respir Res*. 2001; 2(6):328-32.

O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest*. 1998 May; 113(5):1329-34.

Ooi CY, Sutherland R, Castellani C, Keenan K, Boland M, Reisman J, Bjornson C, Chilvers MA, van Wylick R, Kent S, Price A, Mateos-Corral D, Hughes D, Solomon M, Zuberbuhler P, Brusky J, Durie PR, Ratjen F, Gonska T. Immunoreactive trypsinogen levels in newborn screened infants with an inconclusive diagnosis of cystic fibrosis. *BMC Pediatr* 2019, 19(1), 369

Ooi CY, Castellani C, Keenan K, Avolio J, Volpi S, Boland M, Kovesi T, Bjornson C, Chilvers MA, Morgan L, van Wylick R, Kent S, Price A, Solomon M, Tam K, Taylor L, Malitt KA, Ratjen F, Durie PR, Gonska T. Inconclusive diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. *Pediatrics* 2015, 135(6), e1377-1385.

- Ooi CY**, Dupuis A, Gonska T, Ellis L, Ni A, Jarvi K, Martin S, Ray P, Steele L, Kortan P, Dorfman R, Solomon M, Zielenski J, Corey M, Tullis E, Durie P. Does integration of various ion channel measurements improve diagnostic performance in cystic fibrosis? *Ann Am Thorac Soc*. 2014 May; 11(4):562-70.
- Ooi CY**, Dorfman R, Cipolli M, et al. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology*, 2011, 140: 153- 161.
- Ooi CY**, Dorfman R, Cipolli M, Gonska T, Castellani C, Keenan K, Freedman SD, Zielenski J, Berthiaume Y, Corey M, Schibli S, Tullis E, Durie PR. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology*. 2011 Jan;140(1):153-61.
- O'Sullivan BP**, Baker D, Leung KG, Reed G, Baker SS, Borowitz D. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2013 Apr;162(4):808-812.e1.
- Pagin A**, Bergougoux A, Girodon E, Reboul MP, Willoquaux C, Kesteloot M, Raynal C, Bienvenu T, Humbert M, Lalau G, Bieth E. Novel ADGRG2 truncating variants in patients with X-linked congenital absence of vas deferens. *Andrology*. 2020 May;8(3):618-624.
- Pagin A**, Sermet-Gaudelus I, Burgel PR. Genetic diagnosis in practice: From cystic fibrosis to CFTR-related disorders. *Arch Pediatr*. 2020 Feb;27 Suppl 1: eS25-eS29.
- Pall H**, et al. Primary sclerosing cholangitis in childhood is associated with abnormalities in cystic fibrosis-mediated chloride channel function. *J Pediatr* 2007; 151: 255-9
- Párniczky A**, Abu-El-Haija M, Husain S, Lowe M, Oracz G, Sahin-Tóth M, Szabó FK, Uc A, Wilschanski M, Witt H, Czako L, Grammatikopoulos T, Rasmussen IC, Sutton R, Hegyi P. EPCHPSG evidence-based guidelines for the management of pediatric pancreatitis. *Pancreatology*. 2018 Mar;18(2):146-160
- Pasteur MC**, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010 Jul;65 Suppl 1:i1-58.
- Patat O**, Pagin A, Siegfried A, Mitchell V, Chassaing N, Faguer S, Monteil L, Gaston V, Bujan L, Courtade-Saïdi M, Marcelli F, Lalau G, Rigot JM, Mieusset R, Bieth E. Truncating Mutations in the Adhesion G Protein-Coupled Receptor G2 Gene ADGRG2 Cause an X-Linked Congenital Bilateral Absence of Vas Deferens. *Am J Hum Genet*. 2016 Aug 4; 99(2):437-42.
- Patel SD**, Bono TR, Rowe SM, Solomon GM. CFTR targeted therapies: recent advances in cystic fibrosis and possibilities in other diseases of the airways. *Eur Respir Rev*. 2020 Jun 16; 29(156):190068.
- Patterson TF**, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Nguyen MH, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, Walsh TJ, Wingard JR, Young JA, Bennett JE. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 15;63(4):e1-e60.
- Petrocheilou A**, Kaditis AG, Loukou I. Pancreatitis in A Patient with Cystic Fibrosis Taking Ivacaftor. *Children (Basel)*. 2020 Jan; 7(1): 6.
- Plyler ZE**, Birket SE, Schultz BD, Hong JS, Rowe SM, Petty CF, Crowley MR, Crossman DK, Schoeb TR, Sorscher EJ. Non-obstructive vas deferens and epididymis loss in cystic fibrosis rats. *Mech Dev*. 2019 Feb; 155:15-26

Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, Murriss M, Cantón R, Torres A, Dimakou K, De Soyza A, Hill AT, Haworth CS, Vendrell M, Ringshausen FC, Subotic D, Wilson R, Vilaró J, Stallberg B, Welte T, Rohde G, Blasi F, Elborn S, Almagro M, Timothy A, Ruddy T, Tonia T, Rigau D, Chalmers JD. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017 Sep 9; 50(3):1700629.

Pranke, I.M., Hatton, A., Simonin, J. et al. Correction of CFTR function in nasal epithelial cells from cystic fibrosis patients predicts improvement of respiratory function by CFTR modulators. *Sci Rep* 2017 ; 7, 7375.

Quinton PM. Cystic fibrosis: lessons from the sweat gland. *Physiology (Bethesda)*. 2007 Jun; 22:212-25.

Ramalho AS, Beck S, Meyer M, Penque D, Cutting GR, Amaral MD. Five percent of normal cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mRNA ameliorates the severity of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27:619–627.

Raman V, Clary R, Siegrist KL, Zehnbauser B, Chatila TA. Increased prevalence of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in children with chronic rhinosinusitis. *Pediatrics*. 2002 Jan;109(1): E13.

Ratbi I, Legendre M, Niel F, Martin J, Soufir JC, Izard V, Costes B, Costa C, Goossens M, Girodon E. Detection of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene rearrangements enriches the mutation spectrum in congenital bilateral absence of the vas deferens and impacts on genetic counselling. *Hum Reprod*. 2007 May; 22(5):1285-91.

Raynal C, Girodon E, Audrezet MP, Cabet F, Pagin A, Reboul MP, Dufernez F, Fergelot P, Bergougnoux A, Fanen P, Ferec C, Bienvenu T. CFTR gene variants: a predisposition factor to aquagenic palmoplantar keratoderma. *Br J Dermatol*. 2019 Nov; 181(5):1097-1099.

Ren CL, Fink AK, Petren K, Borowitz DS, McColley SA, Sanders DB, Rosenfeld M, Marshall BC. Outcomes of infants with indeterminate diagnosis detected by cystic fibrosis newborn screening. *Pediatrics* 2015, 135(6), e1386-1392.

Rock MJ. How to define CRMS/CFSPID conversion to CF. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Jul; 55(7):1548-1549.

Rongioletti F, Tomasini C, Crovato F, Marchesi L. Aquagenic (pseudo) keratoderma: a clinical series with new pathological insights. *Br J Dermatol*. 2012 Sep; 167(3):575-82.

Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, Wang LT, McKee C, Campbell D, Tian S, Schneider J, Cunningham S, Davies. 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 Resp Med* July 2018 ; 6(7) : 545-553.

Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, Nair N, Simard C, Han L, Ingenito EP, McKee C, Lekstrom-Himes J, Davies JC. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2017 Nov 23;377(21):2024-2035.

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

Schneider A, Larusch J, Sun X, Aloe A, Lamb J, Hawes R, Cotton P, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA, Lewis MD, Baillie J, Sherman S, Disario J, Burton FR, Gardner TB, Amann ST, Gelrud A, George R, Rockacy MJ, Kassabian S, Martinson J, Slivka A, Yadav D, Oruc N, Barmada NM, Frizzell R, Whitcomb DC. Combined bicarbonate conductance-impairing variants in CFTR and SPINK1 variants are associated with chronic pancreatitis in patients without cystic fibrosis. *Gastroenterology*. 2011 Jan;140(1):162-71

Schulz A, Tümmler B. Non-allergic asthma as a CFTR-related disorder. *J Cyst Fibros*. 2016 Sep;15(5):641-4.

Sellers ZM, Donna Maclsaac, Helen Yu, Melody Dehghan, Ke-You Zhang, Rachel Bensen, Jessie J Wong, Cindy Kin, K T Park. Nationwide Trends in Acute and Chronic Pancreatitis Among Privately Insured Children and Non-Elderly Adults in the United States, 2007-2014. *Gastroenterology*. 2018 Aug;155(2):469-478

Sermet-Gaudelus Guidelines for the clinical management and follow-up of infant with inconclusive diagnosis through newborn screening. *Arch de Ped* 2017; 24:e1-e24

Sermet-Gaudelus I, Brouard J, Audrezet MP, Couderc Kohen L, Weiss L, Wizla N, Vrielynck S, LLerena K, Le Bourgeois M, Deneuve E, Remus N, Nguyen-Khoa T, Raynal C, Roussey M, Girodon E. Guidelines for the clinical management and follow-up of infants with inconclusive cystic fibrosis diagnosis through newborn screening. *Arch Pediatr*. 2017 Dec; 24(12):e1-e14.

Sermet-Gaudelus I, Roussel D, Bui S, Deneuve E, Huet F, Reix P, Bellon G, Lenoir G, Edelman A. The CF-CIRC study: a French collaborative study to assess the accuracy of cystic fibrosis diagnosis in neonatal screening. *BMC Pediatr*. 2006 Oct 3;6:25.

Shamsuddin AK, Quinton PM. Surface fluid absorption and secretion in small airways. *J Physiol*. 2012 Aug 1;590(15):3561-74. doi: 10.1113/jphysiol.2012.230714. Epub 2012 Apr 30. PMID: 22547637; PMCID: PMC3547270.

Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, Braganza J. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3;339(10):645-52.

Sheikh SI, Long FR, McCoy KS, Johnson T, Ryan-Wenger NA, Hayes D Jr. Ivacaftor improves appearance of sinus disease on computerised tomography in cystic fibrosis patients with G551D mutation. *Clin Otolaryngol*. 2015 Feb;40(1):16-21.

Sheth S, et al. Increased prevalence of CFTR mutations and variants and decreased chloride secretion in primary sclerosing cholangitis. *Hum Genet* 2003; 113: 286-92

Shwachman H, and Mahmoodian A: Pilocarpine iontophoresis sweat testing. Results of seven years' experience. Fourth International Conference Berne/Grindewald 1966, Part I, *Mod Probl Pediat* 10:158, 1967.

Solomon GM, Bronsveld I, Hayes K, et al. Standardized Measurement of Nasal Membrane Transepithelial Potential Difference (NPD). *J Vis Exp* 2018; 13:139.

Sosnay PR, Salinas DB, White TB, Ren CL, Farrell PM, Raraigh KS, Girodon E, Castellani C. Applying Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Genetics and CFTR2 Data to Facilitate Diagnoses. *J Pediatr*. 2017 Feb;181S:S27-S32.e1.

Southern KW, Barben J, Gartner S, Munck A, Castellani C, Mayell SJ, Davies JC, Winters V, Murphy J, Salinas D, McColley SA, Ren CL, Farrell PM. Inconclusive diagnosis after a positive newborn bloodspot screening result for cystic fibrosis; clarification of the harmonised international definition. *J Cyst Fibros*. 2019 Nov; 18(6):778-780.

Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(suppl 3):S225-S264.

Tchernev G, Semkova K, Cardoso JC, Ananiev JJ, Wollina U. Aquagenic keratoderma. Two new case reports and a new hypothesis. *Indian Dermatol Online J*. 2014 Jan; 5(1):30-3.

Terlizzi V, Mergni G, Buzzetti R, Centrone C, Zavataro L, Braggion C. Cystic fibrosis screen positive inconclusive diagnosis (CFSPID): Experience in Tuscany, Italy. *J Cyst Fibros* 2019, 18(4), 484-490.

Thauvin-Robinet C, Munck A, Huet F, de Becdelièvre A, Jimenez C, Lalau G, et al.; collaborating working group on p.Arg117His. CFTR p.Arg117His associated with CBAVD and other CFTR-related disorders. *J Med Genet*. 2013 Apr;50(4):220-7.

Thauvin-Robinet C, Munck A, Huet F, Génin E, Bellis G, Gautier E, et al.; Collaborating Working Group on R117H, Girodon E. The very low penetrance of cystic fibrosis for the R117H mutation: a reappraisal for genetic counselling and newborn screening. *J Med Genet*. 2009 Nov;46(11):752-8.

Tompkins MG, Pettit R. Beyond the Guidelines: Treatment of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis. *Ann Pharmacother*. 2021 Jun

Torres-Laboy PM, Melendez-Montañez JM, De Jesús-Rojas W. Aquagenic Wrinkling of the Palm: A Rare Diagnostic Clue of Cystic Fibrosis and the Response to CFTR- Modulating Therapy. *Cureus*. 2021 Apr 11;13(4):e14425.

Valman HB, France NE. The vas deferens in cystic fibrosis. *Lancet*. 1969 Sep 13; 2(7620):566-7

Van Goor F, Yu H, Burton B, Hoffman BJ. Effect of ivacaftor on CFTR forms with missense mutations associated with defects in protein processing or function. *J Cyst Fibros*. 2014 Jan; 13(1):29-36.

Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, Houck SA, Cai Z, Peters KW, Hong JS, Pollard HB, Guggino WB, Balch WE, Skach WR, Cutting GR, Frizzell RA, Sheppard DN, Cyr DM, Sorscher EJ, Brodsky JL, Lukacs GL. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol Biol Cell*. 2016 Feb 1;27(3):424-33.

Veit G, Velkov T, Xu H, Vadeboncoeur N, Bilodeau L, Matouk E, Lukacs GL. A Precision Medicine Approach to Optimize Modulator Therapy for Rare CFTR Folding Mutants. *J Pers Med*. 2021 Jul 7;11(7):643.

Vermeulen F, Lebecque P, De Boeck K, Leal T. Biological variability of the sweat chloride in diagnostic sweat tests: A retrospective analysis. *J Cyst Fibros*. 2017 Jan; 16(1):30-35.

Wang W, Ji HL. Epithelial Sodium and Chloride Channels and Asthma. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Aug 20; 128(16):2242-9.

Wang X, Kim J, McWilliams R, Cutting GR. Increased prevalence of chronic rhinosinusitis in carriers of a cystic fibrosis mutation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Mar;131(3):237-40

Wang X, Moylan B, Leopold DA, Kim J, Rubenstein RC, Togias A, Proud D, Zeitlin PL, Cutting GR. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *JAMA*. 2000 Oct 11;284(14):1814-9.

Watelet JB, Van Cauwenberge P, Bachert C. Rhinological aspects of cystic fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2000 Dec; 55(6):475-7.

Wedenoja S, Khamaysi A, Shimshilashvili L, Anbtawe-Jomaa S, Elomaa O, Toppari J, Höglund P, Aittomäki K, Holmberg C, Hovatta O, Tapanainen JS, Ohana E, Kere J. A missense mutation in SLC26A3 is associated with human male subfertility and impaired activation of CFTR. *Sci Rep*. 2017 Oct 27;7(1):14208.

Weil B, Chaillou E, Troussier F, Pelatan C, Chiffolleau M, Darviot E, Chevalier MC, Martin L, Giniès JL. Kératodermie palmoplantaire aquagénique chez l'enfant mucoviscidosique [Aquagenic palmoplantar keratoderma in children with cystic fibrosis]. *Arch Pediatr*. 2013 Dec; 20(12):1306-9.

Werlin S, et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with abnormalities in CFTR. *J Cyst Fibros* 2018; 127(5): 666-671

Werlin S, Scotet V, Uguen K, Audrezet MP, Cohen M, Yaakov Y, Safadi R, Ilan Y, Konikoff F, Galun E, Mizrahi M, Slae M, Sayag S, Cohen-Cymerknoh M, Wilschanski M, Ferec C. Primary sclerosing cholangitis is associated with abnormalities in CFTR. *J Cyst Fibros*. 2018 Sep; 17(5):666-671.

Wilschanski M, Dupuis A, Ellis L, Jarvi K, Zielenski J, Tullis E, Martin S, Corey M, Tsui LC, Durie P. Mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator gene and in vivo transepithelial potentials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct 1; 174(7):787-94.

Wurzel DF, Marchant JM, Yerkovich ST, Upham JW, Petsky HL, Smith-Vaughan HL, Brent Masters B, Helen Buntain H, Chang AB. Protracted Bacterial Bronchitis in Children: Natural History and Risk Factors for Bronchiectasis. *Chest*. 2016 Nov; 150(5):1101-1108.

Yu J, Chen Z, Ni Y, Li Z. CFTR mutations in men with congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD): a systemic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2012 Jan;27(1):25-35.