

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE : 2019

N° 194

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

DES d'Endocrinologie, de Diabétologie
et de Maladies métaboliques

Par
Clothilde WAGNER
Née le 22/08/1991 à Colmar

**Faisabilité et efficacité de la greffe combinée d'îlots pancréatiques
et de poumons dans le diabète de la mucoviscidose :**
Étude pilote PIM

Président et Directeur de thèse : Madame le Professeur Laurence KESSLER



1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- Président de l'Université M. DENEKEN Michel
- Doyen de la Faculté M. SIBILIA Jean
- Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11) M. GOICHOT Bernard
- Doyens honoraires : (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDÉS Bertrand
- Chargé de mission auprès du Doyen M. VICENTE Gilbert
- Responsable Administratif M. LE REST François

Edition MARS 2018
Année universitaire 2017-2018

HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)

Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak
DOLLFUS Hélène

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CU	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0176	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHAUVIN Michel P0040	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
Mme DANION-GRILLIAT Anne (1) (8)	S/m Cons	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau	49.04 Pédopsychiatrie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DIEMUNSCH Pierre P0051	RPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/m Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0198	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOICHOT Bernard P0086	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0087	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0088	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
GRUCKER Daniel (1) P0099	S/nb	• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
HOCHBERGER Jürgen P0076 (Disponibilité 30.04.18)	NRPô CU	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil	52.01 Option : Gastro-entérologie
IMPERIALE Alessio P0104	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAUHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KAHN Jean-Luc P0080	NRPô CS NCS	• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC	42.01 Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoisson - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KRETZ Jean Georges (1) (8) P0088	S/nb Cons	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
KUHN Pierre P0175	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD -Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie PO198	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de HautePierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérard PO129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine PO140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe PO142	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Amaud PO183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André PO184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian PO143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis PO144	RPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de HautePierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen PO185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	<u>Pédopsychiatrie</u> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe PO145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence PO197	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean PO146	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital HautePierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude PO147	RPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
Mme STEIB Annick PO148	RPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul PO149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique PO150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien PO152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine PO153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de HautePierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis PO155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital HautePierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel PO156	NRPô NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis PO157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre PO158	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane PO159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas PO160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WATTIEZ Amaud PO161 (Dispo 31.07.2019)	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de HautePierre	54.03	<u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie-Obstétrique
WEBER Jean-Christophe Pierre PO162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe PO164	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFRAM-GABEL (5) Renée PO165	S/nb	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté • Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil	42.01	Anatomie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspl : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
----------------------	----	---	--------------------------

M0112	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
--------------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0106		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01	Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01	Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo→15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04	Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie-virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0098		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PELACCIA Thierry M0051		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0118		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0168	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0188	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)
Pr Ass. LEVEQUE Michel	P0168	Médecine générale (depuis le 01.09.2000 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2018)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGHER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0088	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCO Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRpô Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2015 au 31 août 2018)*
BERTHEL Marc (Gériatrie)
BURSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr CALVEL Laurent	Soins palliatifs (2016-2017 / 2017-2018)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017)
Dr LECOQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)
Dr SALVAT Eric	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017 / 2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène) / 01.09.2004	MAILLLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARDT Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	YETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KIRN André (Virologie) / 01.09.99	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- *Hôpital de l'Elsau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

À Madame le Professeur Laurence Kessler, Directrice et Présidente de thèse,

Merci de m'avoir transmis votre passion pour la diabétologie. Merci aussi de m'avoir encadrée et soutenue dans ce travail de thèse. Vous m'avez beaucoup appris et j'ai été heureuse de travailler avec vous.

À Madame le Professeur Anne Olland,

Je vous remercie sincèrement d'accepter d'évaluer mon travail de thèse. J'espère que ce travail sera digne de votre intérêt.

À Monsieur le Professeur Romain Kessler,

Merci pour votre aide tout au long de ce travail et de l'intérêt que vous y avez porté. Merci d'avoir accepté de faire partie des membres de mon jury.

À Monsieur le Docteur Michele Porzio,

Merci pour votre aide dans la collecte des données et merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse en y apportant votre regard et votre expérience.

À Cécile Javelot-Jacquelin, Leila Bounyar et Lamia Amoura,

Merci pour votre aide dans l'élaboration de ce travail, pour votre gentillesse et votre disponibilité.

À l'ensemble des médecins que j'ai eu la chance de rencontrer pendant mon cursus,

Le Professeur Bernard Goichot, le Professeur Nathalie Jeandidier, le Professeur Alain Pradignac, le Docteur Thibault Bahougne, le Docteur Florina Luca, le Docteur Jelena Ilic et le Docteur Olivier Schneeghans. J'ai eu beaucoup de chance d'apprendre à vos côtés et vous en remercie.

Aux Docteurs Agnès Smagala, Hafida Gury, Niculina Racolta, Sarah Mansour et Mélanie Barthélemy, ainsi qu'à l'ensemble de l'équipe de diabétologie, endocrinologie de Colmar, Merci de m'avoir soutenue durant la rédaction de cette thèse. Après avoir été externe dans le service, j'ai eu la chance de vous retrouver pendant mon internat et j'ai hâte de rejoindre l'équipe pour mon assistanat.

Merci à l'ensemble des équipes paramédicales qui m'ont aidée durant mon internat, avec une mention toute particulière à Fanny, Julie et Sandra, à Astrid et Daniel, à Véronique, Corinne et Andrée. Merci pour votre gentillesse et votre soutien.

Aux cointernes d'endocrino, Marion, Bastien, Marine, Mathilde, Adrien, Sarah, Youssef, Clémentine, Léonie et Luc. Je suis heureuse d'avoir partagé avec vous ces années d'internat et de vous compter parmi mes futurs collègues.

Aux anciens cointernes d'endocrino, Elsa, Clémence et Philippe,

Merci pour votre accueil, votre bienveillance et votre bonne humeur. Merci pour votre aide tout au long de ces années... Quand je vous ai rencontrés, j'ai su que j'avais choisi la bonne spécialité !

À Charlotte et Nia, mes cointernes de pédiatrie. Merci pour ce semestre passé ensemble !

Merci à l'équipe des « kneckes », Carole, Marina, Morgane, Maxou, Laura, Paul et Thibaut. Nous avons traversé ensemble notre premier semestre d'internat avec tout le stress et la fatigue qui l'accompagnent mais aussi surtout beaucoup de fous rires et d'entraide. L'internat c'est aussi ça, la rencontre de nouvelles personnes avec la naissance de belles amitiés. Sans oublier **Kévin, Michael, Simon,** et le petit **Raphaël :-)**

À Adeline, Apo, Camille, Caro, Célia, Emilie, Hélène et Sophie,

J'ai eu tellement de chance de vous rencontrer pendant ces années de médecine, ou de vous retrouver pour certaines, et de ne plus vous avoir quittées depuis. Nous avons partagé ces années d'étude mais aussi tellement plus... Merci d'être là tout simplement.

Merci aux amis d'enfance, Charline, Juliane, Paul, Alex et toute la bande des 91, Je me réjouis chaque été de vous retrouver.

Merci à mes amies de toujours, Chacha, Clara, Lulu, Marion et Manu,

On s'est construites ensemble et je sais que quoi qu'il arrive on sera toujours là les unes pour les autres. Merci d'être là dans les moments de bonheur, mais aussi dans les périodes plus difficiles. J'ai tellement de chance de vous avoir. **Et Merci au reste de la bande, Antoine, Guigui, Thomas et Xavier,** je suis toujours heureuse de vous retrouver !

Un grand merci à ma famille, Tata Do, Stéphane et Josiane, Pierre, Grand-maman,

J'ai tellement de souvenirs heureux avec vous et espère encore partager beaucoup d'autres beaux moments. Une pensée toute particulière à toi ma **Véro**, qui me manque tellement et à toi **Grand-papa**, qui serait heureux aujourd'hui.

Merci à **Matthieu et Thomas**, mes frères adorés. On a eu la plus belle des enfances et je suis heureuse qu'on soit toujours aussi complices. Merci d'avoir choisi **Jessy et Manon**, les meilleures des belles sœurs et merci d'avoir agrandi la famille par la venue d'**Antoine et Charlotte**, nos rayons de soleil.

Un grand merci à toi **Papa**, merci d'être toujours là pour nous, de toujours faire passer notre bonheur avant tout. Sans le prévoir j'ai eu un coup de cœur pour la même spécialité que toi, et je suis fière de suivre tes pas.

Et un grand merci à toi **Maman**, qui as toujours été un exemple pour moi. Merci pour ta bienveillance, ton écoute, ton côté « mère louve », ton honnêteté... Je n'aurai jamais réussi ces études sans toi, merci de m'accompagner dans toutes les étapes de ma vie.

ABRÉVIATIONS

CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator</i>
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CRCM	Centre de Ressource et de Compétences de la Mucoviscidose
CVF	Capacité Vitale Forcée
DT1	Diabète de Type 1
DT2	Diabète de Type 2
GIP	<i>Glucose-dependent Insulinotropic Peptide</i>
GLP1	<i>Glucagon Like Peptide 1</i>
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HGPO	Hyperglycémie Provoquée Par voie Orale
HTAP	HyperTension Artérielle Pulmonaire
IEQ	Ilots Equivalents
IMC	Indice de Masse Corporelle
ISHLT	<i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i>
NAFC	<i>North American Cystic Fibrosis Conference</i>
SC	Sous cutané
TIR	Trypsine ImmunoRéactive
VEMS	Volume Expiré Maximal en 1 seconde

TABLE DES MATIÈRES

SERMENT D'HIPPOCRATE	14
REMERCIEMENTS	15
ABRÉVIATIONS	18
TABLE DES MATIÈRES	19
TABLE DES FIGURES.....	21
TABLE DES TABLEAUX.....	22
I. INTRODUCTION : CONTEXTE DE L'ÉTUDE PIM	23
1. GÉNÉRALITÉS SUR LA MUCOVISCIDOSE.....	24
1.1 La mucoviscidose : épidémiologie	24
1.2 La mucoviscidose : une maladie génétique.....	25
1.3 La mucoviscidose : modalités du dépistage et du diagnostic	26
1.4 La mucoviscidose : physiopathologie	28
1.5 L'insuffisance respiratoire, principale complication de la mucoviscidose	29
1.6 Amélioration de l'espérance de vie et apparition des complications extra-pulmonaires	30
2. LE DIABÈTE DE LA MUCOVISCIDOSE	32
2.1 Prévalence.....	32
2.2 Physiopathologie	32
2.3 Manifestations cliniques	37
2.4 Les enjeux de la prise en charge du diabète de la mucoviscidose	38
2.5 Modalités diagnostiques	39
2.6 Modalités de prise en charge	42

2.7 Complications micro et macrovasculaires	45
3. LA GREFFE PULMONAIRE : SEUL TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE TERMINALE DANS LA MUCOVISCIDOSE	47
3.1 État des lieux	47
3.2 Indications et contre-indications de la greffe pulmonaire	47
3.3 Modalités de la greffe pulmonaire	49
3.4 Résultats de la greffe pulmonaire dans la mucoviscidose.....	50
3.5 Principales complications de la greffe pulmonaire	51
4. DIABÈTE DE LA MUCOVISCIDOSE EN TRANSPLANTATION PULMONAIRE.....	53
4.1 Impact de la greffe pulmonaire sur l'équilibre glycémique.....	53
4.2 Impact du diabète sur la greffe pulmonaire	54
5. POSSIBILITÉS DE PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE AU STADE DE LA GREFFE PULMONAIRE	55
5.1 La greffe combinée poumons-pancréas	55
5.2 La greffe d'îlots pancréatiques	57
II. ÉTUDE PIM	65
III. DISCUSSION GÉNÉRALE	91
IV. CONCLUSION	97
BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE	102

TABLE DES FIGURES

Figure 1. La prévalence de la mucoviscidose par département en France (nombre de patients pour 100 000 habitants).....	24
Figure 2. Classification des mutations du gène CFTR	25
Figure 3. Algorithme du dépistage de la mucoviscidose.	27
Figure 4. Évolution du nombre de patients en France depuis 1992.....	31
Figure 5. Physiopathologie du diabète de la mucoviscidose.....	37
Figure 6. Courbe de survie du receveur après greffe cardio-pulmonaire ou pulmonaire selon la pathologie (première greffe en 1993 – juin 2016).	50
Figure 7. Schéma explicatif de la méthode automatisée d'isolement et de purification des îlots pancréatiques de Camille Ricordi (66).....	58

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Classification des mutations du gène CFTR	26
Tableau 2. Répartition du diabète et des complications dégénératives du diabète en France.	32
Tableau 3. Critères diagnostiques des anomalies de la tolérance glucidique par l'HGPO.	40
Tableau 4 . Comparaison du diabète de la mucoviscidose avec le diabète de type 1 et le diabète de type 2.	46
Tableau 5. Liste des indications de greffe pulmonaire.	48
Tableau 6. Liste des contre-indications absolues et relatives de greffe pulmonaire.	48

I. INTRODUCTION :

CONTEXTE DE L'ÉTUDE PIM

1. GÉNÉRALITÉS SUR LA MUCOVISCIDOSE

1.1 La mucoviscidose : épidémiologie

La mucoviscidose est l'une des maladies autosomiques récessives héréditaires les plus fréquentes au sein de la population caucasienne, avec une prévalence à la naissance de 1/4000 naissances vivantes en France (1). En 2017, 7114 patients atteints de mucoviscidose ont été recensés en France. La prévalence est différente selon les régions avec une prévalence plus élevée que la moyenne nationale en Champagne Ardenne, en Alsace, en Lorraine, en Franche-Comté, en Bourgogne, en Bretagne, en Normandie, au Limousin, en région Rhône-Alpes, en Picardie et au Nord-Pas-de-Calais (figure 1). Ces différences de prévalence s'expliquent par des prévalences à la naissance variables selon les régions et par l'implantation des lieux de prise en charge des patients.

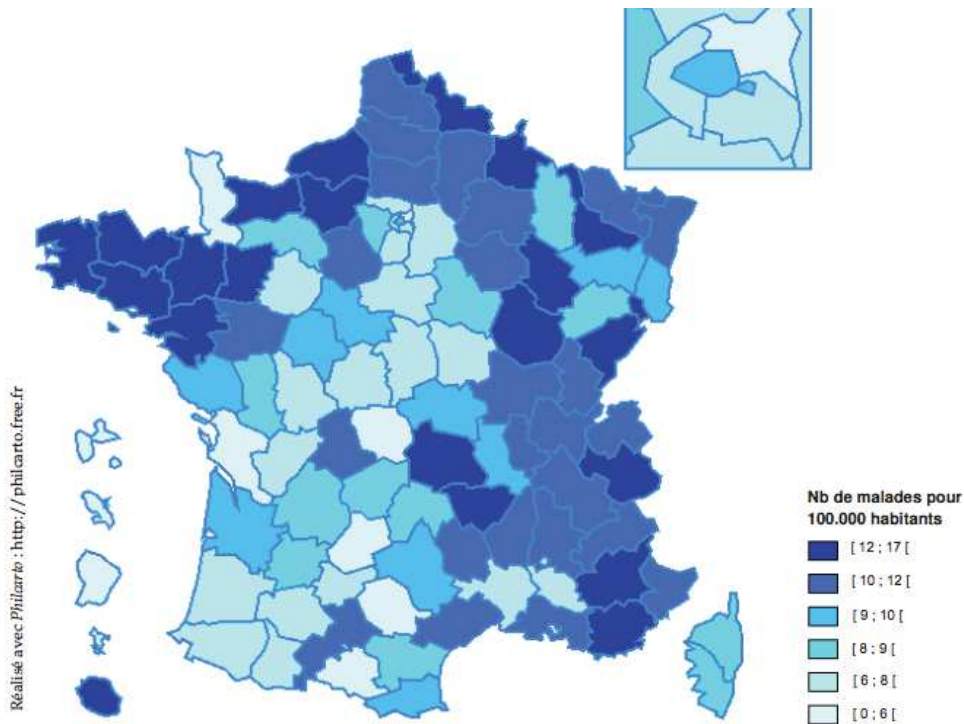


Figure 1. La prévalence de la mucoviscidose par département en France (nombre de patients pour 100 000 habitants)

Registre français de la mucoviscidose 2017

1.2 La mucoviscidose : une maladie génétique

Le gène impliqué dans la maladie a été identifié en 1989 (2). Il est situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31) et code pour la protéine *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* (CFTR) intervenant dans le transport des ions chlorures au niveau de la membrane cellulaire. La régulation de l'expression du gène CFTR est très mal connue. Les éléments qui modulent son expression selon les tissus et les stades de développement ne sont pas encore clairement identifiés.

Depuis la détection de la délétion de l'acide aminé phénylalanine en position 508 (delta F508), plus de 2000 mutations ont été identifiées (3). Il existe des disparités de répartition géographique et ethnique des mutations. La mutation homozygote delta F508 est la forme la plus fréquente, rencontrée chez 80 % des malades en France (4). Tous les types de mutations ont été retrouvés : mutations non-sens, mutations altérant l'épissage, micro-insertions et micro-délétions décalant le cadre de lecture, mutations faux-sens et remaniements de grande taille (délétions, insertions, duplications). La corrélation entre le phénotype et le génotype repose principalement sur la nature des mutations. En se basant sur les conséquences des mutations du gène CFTR sur la structure et la fonction de la protéine CFTR, une classification a été proposée (figure 2 et tableau 1).

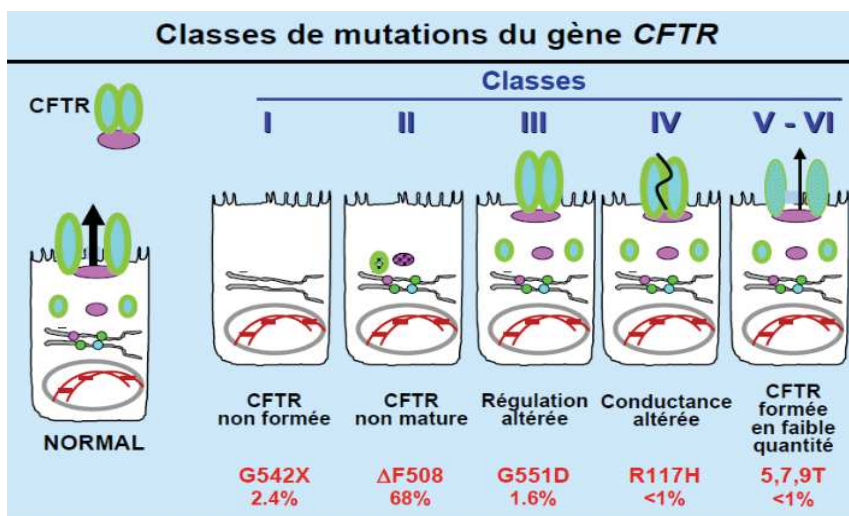


Figure 2. Classification des mutations du gène CFTR

Classe	Niveau d'altération	Effet	Exemples
I	Synthèse de la protéine	Sévère	G542X, 1717-IG<A, 2183AA<G, grandes délétions
II	Maturation de la protéine	Sévère	F508del, N1303K, S549R A1507
III	Site de fixation de l'ATP, activation du canal Cl-	Sévère	G551D
IV	Conduction des ions Cl-	Modéré	R117H, R334W R347P
V	Faible quantité, défaut d'épissage	Modéré	IVS8-5T, 3849+10kbC<T
VI	Stabilité à la membrane de la protéine	Sévère	Q1411X

Tableau 1. Classification des mutations du gène CFTR

Ces classes permettent de prédire le niveau d'altération de l'expression du gène. Ainsi les mutations de classe I, II, III et VI ont un effet délétère sévère, alors que les mutations de classe IV et V ont un effet modéré.

1.3 La mucoviscidose : modalités du dépistage et du diagnostic

Depuis la mise en place d'un dépistage néonatal systématique en 2002, les circonstances du diagnostic de la mucoviscidose ont beaucoup changé en France (5).

Le dépistage est maintenant réalisé au troisième jour de vie par prélèvement d'une goutte de sang sur papier buvard. Il repose sur le dosage de la trypsine immuno-réactive (TIR) dont un taux élevé (taux supérieur au seuil de 65 µg/l), entraîne la recherche d'une mutation de CFTR par analyse génétique.

La TIR est une protéine dont la présence est plus abondante pendant la vie fœtale et les premiers mois de vie en cas d'anomalie pancréatique. Son dosage permet de diagnostiquer environ 95 % des nouveau-nés atteints de mucoviscidose. Toutefois, compte-tenu de la spécificité insuffisante de son dosage, le couplage à une analyse moléculaire est nécessaire.

Le génotypage de CFTR, réalisé après consentement parental, recherche sur un même échantillon les mutations CFTR les plus fréquentes (29 depuis le 01/01/2015) (4).

Le couplage du dosage de la TIR et de la recherche génétique des mutations les plus fréquentes de CFTR permet de dépister environ 98 % des enfants porteurs d'une mucoviscidose.

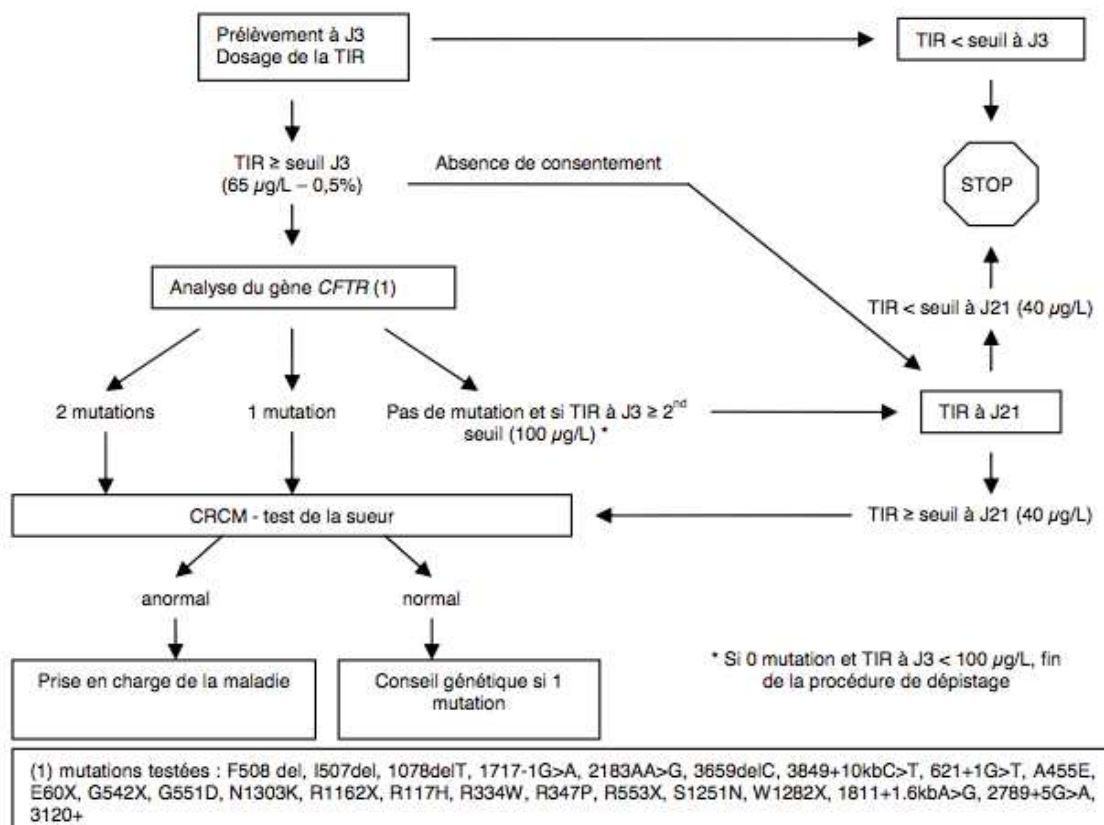


Figure 3. Algorithme du dépistage de la mucoviscidose.

Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France - rapport HAS 2009

1.4 La mucoviscidose : physiopathologie

La protéine CFTR est une protéine transmembranaire ATP-dépendante, située au pôle apical des cellules épithéliales des canaux du pancréas et de la vésicule biliaire, des cryptes de l'intestin, des bronches, de l'appareil génital et des glandes sudoripares.

Ses fonctions sont multiples et incomplètement connues. Son rôle principal consiste en une régulation des échanges des ions chlorures entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Elle intervient également dans la régulation d'autres canaux ioniques avec un effet inhibiteur sur le canal sodique épithélial (ENaC).

L'inactivation de CFTR entraîne une altération des transports hydro-électrolytiques à travers de nombreux épithéliums affectant spécifiquement certains organes.

La réduction de la sécrétion liquidienne à travers l'épithélium aboutit à des obstructions canales (pancréas, voies biliaires, bronchioles, canaux déférents) à l'origine de dysfonctions viscérales (insuffisance pancréatique exocrine, cirrhose, bronchectasies, infertilité masculine).

La protéine CFTR intervient également dans la régulation du pH des organelles intracellulaires, la stimulation de l'endocytose et de l'exocytose, la régulation de la sécrétion de glycoprotéines et de mucines, le transport de l'ATP et du glutathion, la régulation de la production de certaines cytokines pro et anti-inflammatoires (6).

Les différentes mutations identifiées engendrent des dysfonctionnements dont la sévérité est variable. La mutation delta F508, mutation la plus fréquente en France (80 %), expose à une forme sévère de la mucoviscidose.

1.5 L'insuffisance respiratoire, principale complication de la mucoviscidose

Il est observé d'un patient à l'autre une grande diversité d'expression clinique, tant pour l'âge d'apparition des premiers symptômes que pour la sévérité de l'évolution. La sévérité de l'atteinte respiratoire conditionne le pronostic vital dans la majorité des cas.

L'altération des fonctions de transports ioniques de la protéine CFTR au niveau épithélial est responsable d'une déshydratation du mucus bronchique entraînant une altération de la clairance muco-ciliaire (7). La stase du mucus favorise les infections bactériennes qui deviennent rapidement chroniques (8). La réponse inflammatoire neutrophilique à l'infection chronique est également responsable de lésions broncho-pulmonaires.

De façon très variable et actuellement peu prévisible, les symptômes respiratoires évoluent par poussées successives au cours des années, en lien avec des infections broncho-pulmonaires répétées.

Les études microbiologiques révèlent une évolution typique des agents pathogènes. Des infections en lien avec des virus respiratoires et/ou des germes communautaires (*Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus*) sont initialement observées. Puis, avec le temps, les patients sont colonisés par des agents pathogènes plus nocifs et de plus en plus résistants, parmi lesquels figurent *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* et *Achromobacter xylosoxidans*. L'infection chronique à ces germes agressifs constitue le problème infectieux principal et marque un tournant évolutif péjoratif de la maladie (9,10).

Sur le plan fonctionnel, les patients présentent un trouble ventilatoire mixte, à prédominance obstructive. L'évolution se fait progressivement vers une insuffisance respiratoire chronique, parfois associée à une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et une insuffisance cardiaque droite (7).

La décision d'inscrire les patients atteints de mucoviscidose sur la liste de greffe pulmonaire est complexe et doit tenir compte non seulement de la gravité de la maladie pulmonaire, mais aussi de la fréquence des exacerbations, de la colonisation à certains agents pathogènes clés (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*), de l'état nutritionnel et des comorbidités du patient.

1.6 Amélioration de l'espérance de vie et apparition des complications extra-pulmonaires

L'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose a considérablement augmenté ces dernières années, atteignant actuellement près de 50 ans. Cette évolution s'explique par le dépistage néonatal systématique de la maladie et par l'intensification de la prise en charge pneumologique et nutritionnelle grâce à des réseaux de coordination avec la mise en place des Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) en 2002.

Des différences d'espérance de vie sont observées selon les pays. En effet, une étude de cohorte réalisée entre 2009 et 2013 au Canada (11), rapportait une espérance de vie supérieure de 10 ans au Canada comparativement aux Etats-Unis. Cet écart d'espérance de vie s'expliquait par les différences de prise en charge.

Le registre français de la mucoviscidose de 2017 (4) rapporte 6931 patients suivis, dont 44,1 % d'enfants (versus 81,3 % en 1992) et 55,9 % d'adultes (versus 18,7 % en 1992) (figure 4).

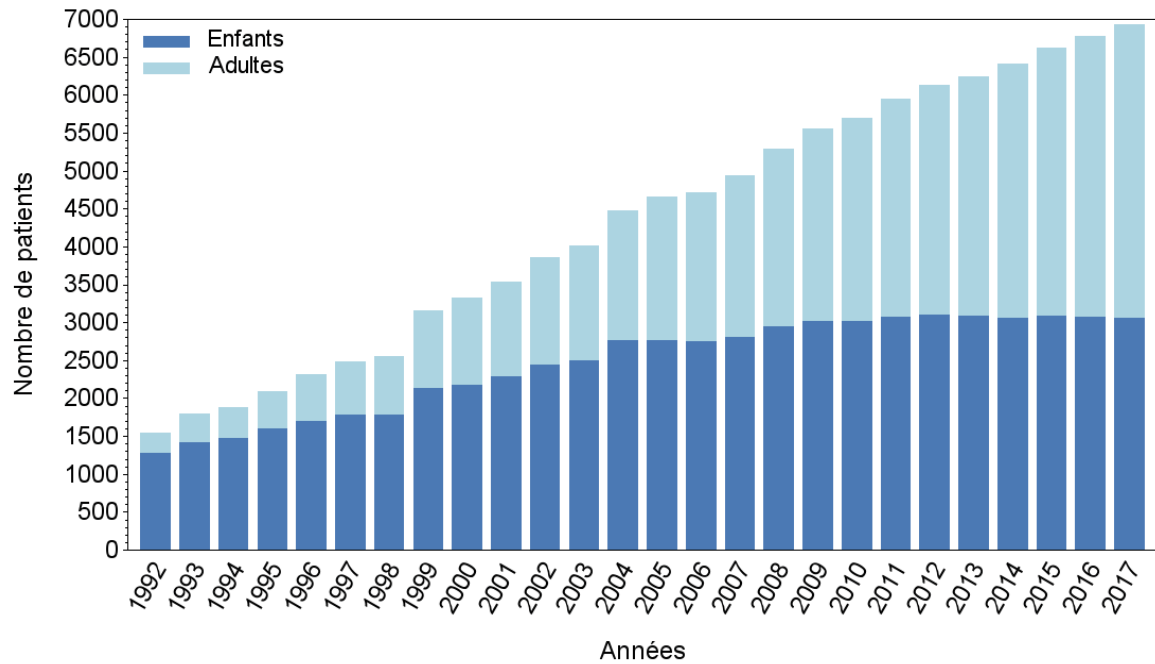


Figure 4. Évolution du nombre de patients en France depuis 1992
Registre français de la mucoviscidose 2017

Parallèlement à l'augmentation de l'espérance de vie, les patients développent progressivement, en plus de l'atteinte pulmonaire, des atteintes extra-pulmonaires avec pour principales atteintes : une insuffisance pancréatique endocrine (50 % des patients à l'âge adulte) et une atteinte hépatique (33 % des patients à l'âge adulte) (12).

L'insuffisance pancréatique exocrine est précoce, souvent présente dès les premiers mois de vie. A l'âge adulte, près de 80 % des patients présentent une insuffisance pancréatique exocrine.

2. LE DIABÈTE DE LA MUCOVISCIDOSE

2.1 Prévalence

D'après le registre annuel de la mucoviscidose en 2017 (4), 6931 patients atteints de mucoviscidose sont actuellement suivis en France, dont 1329 présentant un diabète secondaire à la mucoviscidose (tableau 2).

Classe d'âge	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+	Total	%
Effectif	708	855	952	892	782	778	668	469	827	6931	
Diabète tous types	4	13	76	142	186	230	230	175	273	1329	19,2
Diabète non traité par insuline	3	3	20	30	21	28	26	23	26	180	2,6
Diabète traité par insuline	1	11	57	115	167	204	210	156	251	1172	16,9
Complications dégénératives du diabète	/	/	1	/	2	12	20	11	25	71	1,0

Tableau 2. Répartition du diabète et des complications dégénératives du diabète en France.

Registre français de la mucoviscidose 2017

La prévalence du diabète augmente avec l'âge des patients (13) : en France, elle est proche de 2 % chez les enfants, 20 % chez les adolescents et de 40 % chez les adultes.

2.2 Physiopathologie

La physiopathologie du diabète de la mucoviscidose est complexe et les mécanismes menant à son développement ne sont pas entièrement compris (figure 5). Il se distingue du diabète de type 1 (DT1) et du diabète de type 2 (DT2).

a) Le déficit insulinosécrétoire

De nombreux travaux mettent en avant le rôle central du déficit insulino-sécrétoire dans la physiopathologie du diabète de la mucoviscidose.

L'altération de la protéine CFTR entraîne une réduction de la sécrétion d'HCO₃⁻ des cellules du canal pancréatique, responsable d'une précipitation des enzymes et donc d'une accumulation du mucus qui obstrue les canaux pancréatiques. Il en résulte une destruction du tissu pancréatique et donc des îlots, aboutissant à une diminution de l'insulinosécrétion (14).

Des travaux récents (15) ont montré également que l'insuffisance pancréatique exocrine entraînait une diminution de la sécrétion du *glucose-dependent insulintropic peptide* (GIP) et du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1). La diminution de l'effet incrétine était responsable d'hyperglycémies postprandiales précoces, qu'il était possible de corriger après traitement par extraits pancréatiques.

Cependant, des données de modèles animaux (16) ont permis de mettre en évidence chez le furet une diminution de l'insulinosécrétion avant même l'apparition des lésions histologiques de fibrose kystique du pancréas, faisant suggérer l'implication directe des anomalies de CFTR dans l'atteinte endocrine qui ne serait pas simplement une conséquence de l'atteinte exocrine.

L'implication de la protéine CFTR dans l'insulinosécrétion est une question toujours actuellement débattue.

Des études réalisées *in vitro* dans des modèles de cultures cellulaires, ont montré que l'inhibition de la protéine CFTR était associée à une augmentation de l'apoptose cellulaire et à une diminution de l'insulinosécrétion par altération de l'exocytose des granules d'insuline (17,18). En effet, la dysfonction de la protéine CFTR entraîne une modification des échanges ioniques chlorés, responsable d'une altération de la dépolarisation membranaire au cours de la sécrétion d'insuline.

Cependant, l'ensemble de ces données ont été remises en question par Nathaniel J Hart *et al.* (19) qui ont étudié l'effet de la suppression de CFTR sur des cellules β murines et qui ont recherché l'expression de la protéine CFTR au niveau des îlots de Langerhans de pancréas de personnes non diabétiques décédées. Les résultats de cette étude infirmaient les résultats décrits plus haut puisque la suppression d'expression de CFTR des cellules β murines n'a pas eu d'effet sur la fonction de la cellule β et l'expression de CFTR n'était pas retrouvée au niveau des îlots de Langerhans humains des sujets non diabétiques. Il était par contre observé, dans les modèles murins de mucoviscidose, la présence d'une inflammation intra-insulaire avec une sensibilité des cellules endocrines à l'inflammation chronique, à l'origine de la destruction des îlots pancréatiques.

Enfin, des études expérimentales récentes (20) ont montré que la carence et/ou le dysfonctionnement de CFTR en combinaison avec le stress oxydant, caractéristique commune à la mucoviscidose et au diabète, peut contribuer à un dysfonctionnement des cellules endocrines, expliquant ainsi les anomalies précoces de la tolérance au glucose.

De plus, des études pilotes récentes (21,22) ont mis en évidence une amélioration de la sécrétion insulinaire chez des patients homozygotes pour la mutation delta F508 traités par Lumacaftor-Ivacaftor, des traitements correcteurs de CFTR. Ceci est un argument supplémentaire en faveur de l'implication directe de CFTR dans l'insulinosécrétion.

b) L'insulinorésistance

Les patients atteints de mucoviscidose présentent de nombreux facteurs favorisant l'insulinorésistance. En effet, l'inflammation chronique, les épisodes infectieux répétés, l'utilisation de traitements par corticoïdes, sont des facteurs reconnus d'insulinorésistance.

Cependant, les résultats des études portant sur l'insulinorésistance dans la mucoviscidose sont contradictoires. Certaines études rapportent une augmentation de l'insulinorésistance

(23,24), tandis que d'autres rapportent une insulino-résistance normale (25,26) voire même diminuée (26,27). Ces résultats discordants peuvent s'expliquer par le petit nombre de patients inclus dans les études, par des méthodes de mesure ou d'estimation de la résistance à l'insuline différents, et par des degrés de sévérité de la maladie différents.

En plus des facteurs cités ci-dessus, plusieurs hypothèses ont été avancées concernant l'insulino-résistance des patients atteints de mucoviscidose.

Parmi les hypothèses, figurait celle d'une altération du transporteur GLUT4. GLUT4 est un transporteur du glucose localisé dans les cellules du tissu musculaire et du tissu adipeux. Sous l'action de l'insuline, GLUT4 migre vers la membrane plasmique, permettant la captation du glucose. Dana S. Hardin *et al.* (28) ont évalué la translocation de GLUT4 chez 9 patients atteints de mucoviscidose et chez 9 sujets contrôles, appariés pour l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle (IMC). Pour chaque sujet, une biopsie musculaire a été réalisée à la stimulation insulinique maximale afin de mesurer la translocation de GLUT4. Les résultats de l'étude confirmaient l'altération de la translocation de GLUT4 en cas de mucoviscidose.

Une étude évaluant l'impact de l'atteinte hépatique de la mucoviscidose sur l'insulino-résistance, a été présentée lors du congrès de la *North American Cystic Fibrosis Conference* (NAFC) en 2018 (29). Dans cette étude, 71 patients Irlandais porteurs de mucoviscidose, âgés de plus de 10 ans, appariés pour l'âge et le sexe, ont été répartis en 3 groupes selon la présence d'une atteinte hépatique et/ou la présence d'une intolérance au glucose. Au final, la comparaison des groupes ne montrait aucune différence d'insulino-résistance entre les patients avec intolérance au glucose, les patients avec atteinte hépatique ou les patients indemnes de ces deux pathologies.

Une étude canadienne évaluant l'impact du vieillissement de la population sur l'évolution de l'insulino-résistance chez les patients atteints de mucoviscidose a été publiée récemment (30). Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétrospective, réalisée chez 46 patients atteints de mucoviscidose, âgés d'au moins 35 ans, ne présentant pas de diabète secondaire à la

mucoviscidose. Le suivi moyen était de $9,9 \pm 2,6$ ans avec un âge moyen à la fin du suivi de $43,5 \pm 8,1$ ans. Durant le suivi, 28,3 % des patients présentaient une tolérance normale au glucose et 71,7 % une intolérance au glucose. Les patients avec intolérance au glucose avaient diminué leur sensibilité à l'insuline au fil du temps ($p=0,029$) alors qu'elle était restée stable chez les autres patients ($p=0,917$). L'insulinosécrétion était restée stable pour l'ensemble des patients. Ces données suggèrent donc une augmentation de l'insulinorésistance avec l'âge dans le diabète de la mucoviscidose.

c) Facteurs prédisposant au diabète de la mucoviscidose

Dans une étude cas-témoins (31), S. M. Blackman *et al.* se sont intéressés aux antécédents familiaux de 998 patients présentant un diabète secondaire à la mucoviscidose et de 802 patients atteints de mucoviscidose sans diabète associé, non apparentés, appariés pour l'âge, le sexe, la présence d'une insuffisance pancréatique exocrine et/ou d'un génotype CFTR prédictif d'une insuffisance pancréatique exocrine sévère.

La présence d'un DT2 chez un apparenté au 1^{er} degré ou chez 2 apparentés au 2^{ème} degré était corrélée à la survenue du diabète chez les patients atteints de mucoviscidose (OR 3,1 ; $p=0,0009$). Ce résultat était lié à un variant (allèle T) du gène TCF7L2 (*Transcription Factor 7-Like 2*) qui est connu pour être un facteur de prédisposition génétique du DT2. Ce variant allélique était significativement plus fréquent dans le groupe des patients porteurs d'un diabète de la mucoviscidose.

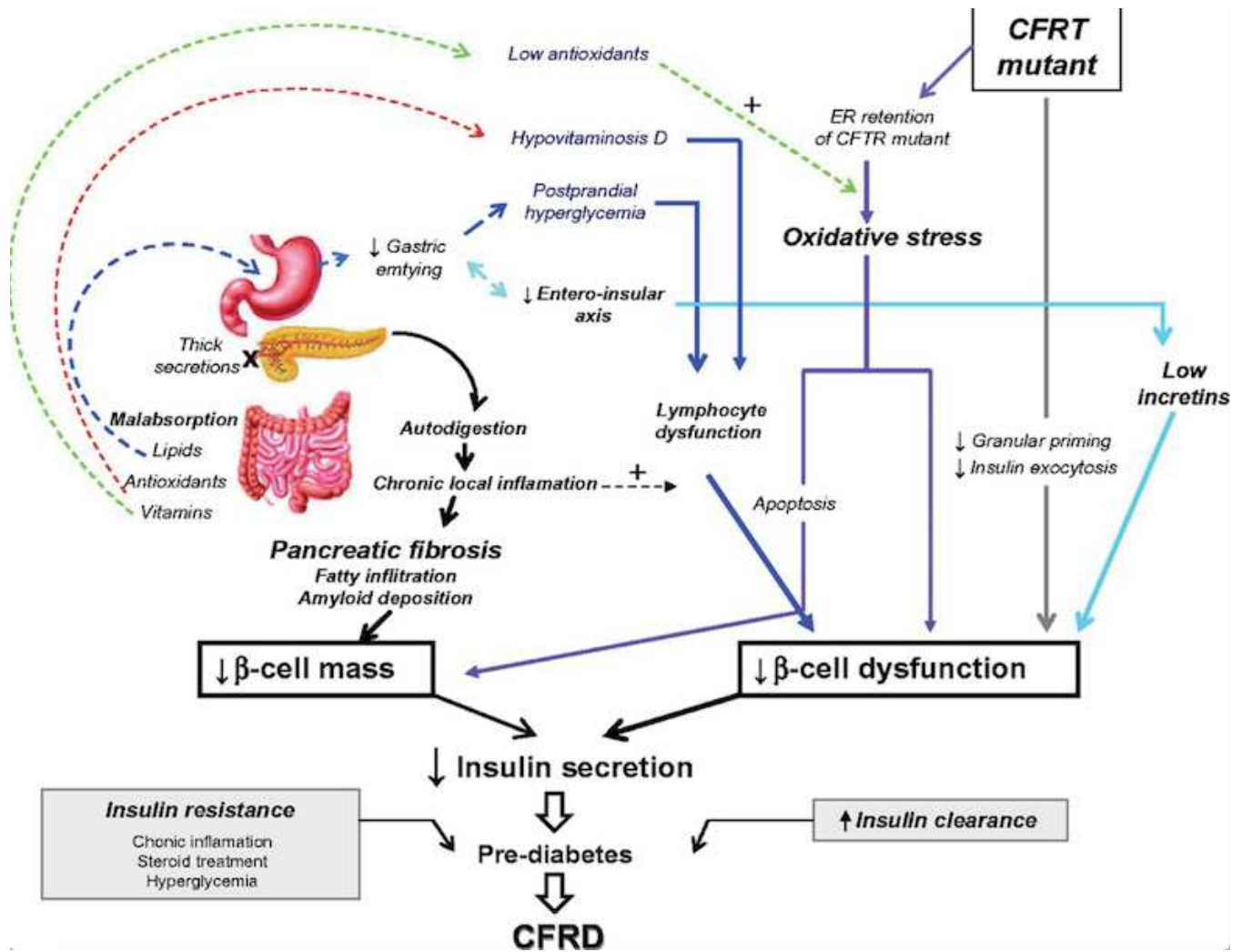


Figure 5. Physiopathologie du diabète de la mucoviscidose.

Barrio R. Cystic fibrosis-related diabetes: novel pathogenic insights opening new therapeutic avenues (32)

2. 3 Manifestations cliniques

Les signes cliniques habituellement évocateurs d'un diabète sont très peu observés dans le cadre du diabète de la mucoviscidose (12). La polyuro-polydipsie est souvent tardive et, du fait de la destruction conjointe des cellules à glucagon, l'acidocétose est très rare. La perte de poids, ou plutôt l'absence de prise pondérale malgré une bonne prise en charge nutritionnelle, est fréquente et le plus souvent liée à l'atteinte pulmonaire. La présence d'un ralentissement de la courbe de croissance, voire d'un retard pubertaire doivent être des signes d'alertes. Un diabète peut également être évoqué devant un déclin inexplicable de la fonction respiratoire.

Le plus souvent, il n'existe aucun symptôme. Ceci justifie la réalisation d'un dépistage systématique du diabète à partir de l'âge de 10 ans. Le dépistage devra être réalisé chez l'enfant plus jeune dans certaines situations cliniques : cassure inexplicée de la courbe de croissance staturo-pondérale et/ou dégradation de l'état respiratoire avec une augmentation de la fréquence des exacerbations et/ou une moins bonne réponse aux antibiotiques.

2.4 Les enjeux de la prise en charge du diabète de la mucoviscidose

Plusieurs études ont démontré l'impact négatif du diabète sur le pronostic des patients atteints de mucoviscidose.

Les données du registre anglais de la mucoviscidose (33) font état d'un excès de mortalité lié au diabète au cours du suivi d'une cohorte de 5 800 patients atteints de mucoviscidose entre 1996 et 2005. Nous observons en effet une mortalité de 4,2 pour 100 patients-année [IC95% 3,4-5,1] en cas de diabète versus 1,5 pour 100 patients-année [IC95% 1,3-1,7] en l'absence de diabète. Cet excès de mortalité était observé dans tous les groupes d'âges.

Une étude plus récente, menée par Lewis *et al.* entre 2008 et 2012 (34), portant sur 664 patients, rapportait une mortalité de 1,8 pour 100 patients-année en cas de diabète associé contre 0,5 pour 100 patients-année en l'absence de diabète ($p=0,0002$). Cet excès de mortalité en cas de diabète s'explique en partie par l'impact défavorable du diabète sur la fonction pulmonaire.

L'équipe de Kerem *et al.* (35) a analysé les données spirométriques de 14 732 patients atteints de mucoviscidose. Le but de cette étude était de rechercher les facteurs de risque d'atteinte pulmonaire sévère, définie par un volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) inférieur à 40% de la théorique. Le diabète faisait partie des facteurs de risque identifiés avec un risque relatif d'avoir une atteinte pulmonaire sévère de 1,8 [IC95% 1,6-2,2] par rapport aux patients non diabétiques.

Plusieurs travaux (36,37) ont confirmé cet impact défavorable du diabète sur les capacités respiratoires des patients atteints de mucoviscidose. En effet, les anomalies de la tolérance glucidique entraînent une altération de l'état nutritionnel et une augmentation du catabolisme, favorisant la dégradation de la fonction respiratoire et la survenue de surinfections (38).

L'équipe strasbourgeoise (39), par l'étude des données de mesure continue du glucose de patients atteints de mucoviscidose avec hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) normale, a montré qu'il existait déjà au stade précoce des anomalies de la tolérance au glucose, documentées par des glycémies >200 mg/dl, une altération du VEMS à $68 \pm 26\%$ versus $87 \pm 17\%$ ($p=0,01$).

Il a également été démontré que les anomalies du métabolisme glucidique favorisaient la survenue d'exacerbations infectieuses. En effet, l'hyperglycémie aiguë induit une dysfonction des polynucléaires neutrophiles, favorisant la survenue d'infections bactériennes. Une étude de cohorte prospective (40) a été menée auprès de 446 patients sur 3 ans au Canada. La prévalence du diabète était plus importante parmi les patients qui présentaient des exacerbations fréquentes (>2 /an).

2. 5 Modalités diagnostiques

a) La mesure de la glycémie à jeun

La mesure de la glycémie à jeun, de même que les mesures aléatoires de la glycémie, ne sont pas des paramètres performants dans le cadre du dépistage du diabète de la mucoviscidose. En effet, les premières anomalies glucidiques observées sont des hyperglycémies post prandiales, avec des glycémies à jeun qui restent très longtemps normales.

b) L'hyperglycémie provoquée par voie orale

Le test diagnostique de référence à l'échelle internationale, pour le dépistage du diabète de la mucoviscidose, est le test d'HGPO (41). Il s'agit d'un test standardisé, consistant en la prise de 1,75 g/kg de glucose (maximum 75 g) avec des mesures de la glycémie, de l'insulinémie et du peptide C plasmatique aux temps 0, 60 et 120mn. Ce test doit être réalisé le matin à jeun et durant une période de stabilité clinique (≥ 6 semaines après une exacerbation respiratoire). Pendant le test, le patient ne doit ni manger, ni boire, ni faire d'activité physique.

L'HGPO doit être répétée en cas de symptômes cliniques évocateurs, de dégradation respiratoire ou nutritionnelle, d'alimentation entérale, de grossesse, et avant transplantation pulmonaire.

Selon les résultats de ce test, 4 stades ont été définis par l'*American Diabetes Association*

Glycémie à jeun	Glycémie à 2h	Diagnostic
< 110 mg/dl	< 140 mg/dl	Tolérance glucosée normale
< 126 mg/dl	> 140 mg/dl mais < 200 mg/dl	Intolérance au glucose
< 110 mg/dl	> 200 mg/dl	Diabète sans hyperglycémie à jeun
< 126 mg/dl	> 200 mg/dl	Diabète avec hyperglycémie modérée à jeun

Tableau 3. Critères diagnostiques des anomalies de la tolérance glucidique par l'HGPO.

Les critères diagnostiques du diabète ont été définis pour la première fois en 1965. Ils ont été modifiés plusieurs fois par l'*American Diabetes Association*. La dernière révision a été reprise par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1999. Au fil du temps, les principales modifications ont porté sur l'abaissement du seuil de la glycémie. Deux types d'anomalies de la glycorégulation ont d'autre part été définis. Il s'agit d'une part de l'intolérance au glucose déterminée à partir de l'HGPO et d'autre part de l'hyperglycémie modérée à jeun.

Les seuils diagnostiques pour le diabète ont été établis pour des valeurs glycémiques à partir desquelles apparaissent des complications macro et microvasculaires dans la population générale. Ces seuils diagnostiques ont été généralisés pour tous les types de diabète dont le diabète de la mucoviscidose. La pertinence de ces seuils dans le diabète de la mucoviscidose reste discutée.

c) La mesure continue du glucose

La réalisation de holters glycémiques est également intéressante, car elle permet de dépister précocement des anomalies du métabolisme glucidique qui sont parfois sous diagnostiquées par l'HGPO seule (39,42). Ils permettent d'objectiver des hyperglycémies postprandiales, de confirmer des anomalies de la tolérance glucidique en tenant compte de l'alimentation et de l'activité physique (43,44). De plus, l'analyse conjointe des courbes avec le patient permet de mieux lui expliquer les anomalies du métabolisme glucidique observées.

Cependant, il s'agit d'un test non standardisé, non reproductible, avec des résultats variables selon la prise alimentaire, l'activité physique, etc.

d) L'hémoglobine glyquée

Le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) n'est pas recommandé comme test de dépistage du diabète de la mucoviscidose mais uniquement dans sa surveillance. Il doit être interprété avec beaucoup de prudence compte-tenu de l'anémie inflammatoire chronique présentée par les patients (45). Dans l'étude de Moran *et al.* (13), seulement 16 % des patients atteints de diabète secondaire à la mucoviscidose présentaient un taux d'HbA1c élevé au moment du diagnostic. Un taux d'HbA1c élevé est un signe d'hyperglycémie, mais une HbA1c normale ne l'exclut pas.

2. 6 Modalités de prise en charge

La prise en charge du diabète doit être multidisciplinaire et prendre en compte l'état nutritionnel du patient ainsi que ses comorbidités.

L'objectif est d'améliorer le contrôle glycémique afin de ralentir le déclin de la fonction respiratoire et de préserver un état nutritionnel optimal et, à long terme, de réduire la survenue de complications micro et macrovasculaires.

a) Prise en charge nutritionnelle

La dénutrition est un facteur de risque majeur d'atteinte pulmonaire chez ces patients, il est donc important de maintenir un apport calorique global satisfaisant. Les recommandations alimentaires pour les personnes atteintes de diabète secondaire à la mucoviscidose sont très différentes de celles des patients atteints DT1 ou de DT2.

L'alimentation recommandée est hypercalorique, de 120 à 130% des apports journaliers standards avec 40 % de lipides et 40 à 50 % de glucides (41,46).

b) Prise en charge médicamenteuse

Compte-tenu de la présence d'une carence insulinique précoce, l'insulinothérapie est le traitement de choix dans le diabète de la mucoviscidose. Il s'agit cependant d'une « insulinothérapie à la carte » tenant compte du type d'anomalie glucidique (hyperglycémie à jeun, hyperglycémie post prandiale, les deux...), du mode d'alimentation et de l'activité physique. Il est important d'éviter au maximum les hypoglycémies compte-tenu de la destruction conjointe des cellules productrices de glucagon et donc du risque d'hypoglycémie sévère.

Les premières anomalies du métabolisme glucidique sont généralement des hyperglycémies postprandiales. Afin de contrôler ces hyperglycémies, on aura recours à des traitements par injection sous-cutanée (SC) d'insuline rapide ou ultra rapide au moment des repas. Les analogues rapides d'insuline ont une cinétique d'action de 3h. Récemment, des nouvelles insulines d'action ultrarapide, ont été développées, s'approchant mieux de la sécrétion physiologique de l'insuline. Ces nouvelles insulines sont particulièrement intéressantes dans le diabète de la mucoviscidose puisque leur cinétique d'action permet de réduire d'avantage l'hyperglycémie postprandiale sans induire d'hypoglycémie tardive. De plus, de par leur cinétique d'action, il est possible de réaliser les injections d'insuline après les repas permettant de mieux adapter la dose d'insuline à la prise alimentaire (47). Des études sont actuellement en cours pour évaluer ces insulines dans le cadre du diabète de la mucoviscidose.

Au stade d'hyperglycémie à jeun, un traitement par analogue lent de l'insuline sera ajouté. Il existe également depuis peu des analogues ultralents d'insuline sous forme injectable avec une cinétique d'action prolongée jusqu'à 36h et 42h. Ces insulines ultralentes ont pour avantage une plus grande stabilité, permettant de réduire les hypoglycémies nocturnes (48) mais également une plus grande flexibilité dans l'horaire d'injection. Ceci est particulièrement intéressant chez les patients avec diabète de la mucoviscidose puisqu'il s'agit de patients jeunes avec une observance thérapeutique parfois difficile.

A ce stade, un traitement par pompe à infusion SC d'insuline pourra également être proposé (49). La supériorité de la pompe à infusion SC d'insuline par rapport au traitement par multi-injections a été mise en évidence dans une étude comparant l'équilibre glycémique avant et après le traitement par pompe (50).

Il existe peu d'études prospectives contrôlées visant à évaluer les différents traitements du diabète de la mucoviscidose.

Une étude randomisée comparant le contrôle métabolique, l'état nutritionnel et la fonction respiratoire de 30 patients traités par sulfamides hypoglycémiants (Repaglinide®) à 37 patients traités par insulinothérapie (Actrapid®), a été publiée récemment dans le *Lancet Diabetes Endocrinology* (51). Le critère d'évaluation principal du contrôle glycémique était l'HbA1c. Après 2 ans de traitement, l'HbA1c était comparable dans les deux groupes, ainsi que l'IMC et la fonction respiratoire. Les limites de cette étude reposent sur l'utilisation d'insuline Actrapid®, une insuline ayant une cinétique d'action de 6h pouvant générer des hypoglycémies. Ceci a pu entraîner des sous dosages en insuline, expliquant également l'absence de prise pondérale dans le groupe des patients traités par insuline. De plus, le dosage de l'HbA1c n'est pas le meilleur critère d'évaluation de l'équilibre glycémique chez ces patients puisque très souvent faussé par l'anémie et la dénutrition.

Une précédente étude randomisée (52) avait comparé à un an l'efficacité sur le plan nutritionnel et respiratoire d'un traitement par analogue rapide d'insuline (insuline aspart), au traitement par sulfamide hypoglycémiant (Repaglinide®) et à la prise d'un placebo. Après un an d'insulinothérapie, on observait une augmentation significative de l'IMC ($p=0,02$) alors qu'il n'y avait pas d'amélioration dans les deux autres groupes. Aucune différence significative concernant l'évolution de la fonction respiratoire et de l'équilibre glycémique n'était observée dans les trois groupes.

Un essai clinique ouvert, non contrôlé, évaluant l'évolution nutritionnelle et respiratoire après un an de traitement par analogue lent d'insuline, montrait une augmentation de 8,8 % du VEMS ($p=0,01$), une diminution de 42 % du nombre d'exacerbations pulmonaires ($p=0,003$) et une amélioration significative de l'IMC uniquement lorsque l'IMC initial était inférieur à 21 kg/m² ($p=0,017$).

2.7 Complications micro et macrovasculaires

D'après les données du registre 2017 de la mucoviscidose, 3 % des patients présentaient à l'âge adulte des complications du diabète.

Une étude épidémiologique récente (53) a comparé la survenue de complications dégénératives du diabète chez 400 patients avec diabète secondaire de la mucoviscidose, 32 409 patients DT1 et 185 626 patients DT2. L'ensemble des patients étaient âgés de plus de 18 ans et appariés pour l'âge et le sexe. La fréquence de la rétinopathie était identique dans les 3 groupes (10 %) ($p < 0,01$) tandis que la fréquence de la néphropathie avec microalbuminurie pathologique était plus élevée chez les patients avec diabète secondaire à la mucoviscidose (25,2 %) ou DT2 (24,7 %) que pour les DT1 (17,2 %) ($p < 0,01$). Ces résultats peuvent s'expliquer par l'utilisation fréquente de traitements avec toxicité rénale dans la mucoviscidose (cures d'antibiotiques, traitements immunosuppresseurs au stade la greffe). Néanmoins, on compte très peu de cas de néphropathie diabétique au stade d'insuffisance rénale dans la mucoviscidose (54).

Les patients atteints de diabète secondaire à la mucoviscidose ne présentent que rarement des complications macrovasculaires du diabète (54). Cependant, compte-tenu de l'augmentation de l'espérance de vie, la fréquence des complications macrovasculaires va probablement augmenter.

L'ensemble de ces complications doivent être recherchées annuellement à partir de la 5^{ème} année d'évolution du diabète.

	Diabète de type 1	Diabète de type 2	Diabète de la mucoviscidose
Physiopathologie			
Cellules β et îlots pancréatiques	Destruction auto-immune des cellules β Atrophie et fibrose des îlots	Fonctionnement défectueux des cellules β Atrophie focale et dépôt amyloïde des îlots	Destruction des îlots due à la destruction des tissus exocrines Fonctionnement défectueux des autres cellules β - restantes
Déficit en insuline	Quasi-complet	Partiel, variable	Sévère, non complet
Sensibilité à l'insuline	Quasi-normale	Très diminuée	Très variable
GLP1	Normal	Normal ou sécrétion diminuée	Sécrétion diminuée Augmentation de la sécrétion sous traitement par enzymes pancréatiques
GIP	Normal	Normal ou sécrétion diminuée	Sécrétion quasi normale Efficacité diminuée
Prédisposition génétique	HLA DQ3 et DQ4	Forte Variants multiples	Génotypes CFTR associés à une insuffisance pancréatique Génotypes CFTR associés à des formes plus sévères
Caractéristiques cliniques			
Prévalence	0,2%	4 à 8%	35%
Mode de survenue	Aigu	Insidieux	Insidieux
Age de survenue	Enfant, jeune adulte	Adulte	18-25 ans
Poids	Normal	Obésité	Normal/dénutrition
Cétose	Fréquente	Rare	Rare
Traitement	Insuline	ADOs – insuline	Insuline
Complications microvasculaires	Oui	Oui	Oui
Complications macrovasculaires	Oui	Oui	Plus rarement
Causes de décès	Cardiovasculaires	Cardiovasculaires	Respiratoires

Tableau 4 . Comparaison du diabète de la mucoviscidose avec le diabète de type 1 et le diabète de type 2.

Abréviations : ADO : anti-diabétiques oraux ; GLP1 : Glucagon-like peptide 1 ; GIP : Gastric inhibitory polypeptide.

3. LA GREFFE PULMONAIRE : SEUL TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE TERMINALE DANS LA MUCOVISCIDOSE

Malgré une prise en charge médicale optimisée, plus de 95 % des patients atteints de mucoviscidose meurent finalement d'insuffisance respiratoire (55). A ce stade, la transplantation pulmonaire représente l'ultime possibilité de traitement (56).

3.1 État des lieux

Au 31 décembre 2017, selon le rapport annuel médical et scientifique de l'agence de biomédecine (57), 2 264 patients en France étaient porteurs d'un greffon pulmonaire fonctionnel. On observait alors une nette augmentation de l'activité de greffe pulmonaire en France avec la réalisation de 378 greffes pulmonaires (dont 340 greffes bi-pulmonaires) en 2017, versus 244 (dont 182 greffes bi-pulmonaires) en 2010 et 70 (dont 38 greffes bi-pulmonaire) en 2000. L'indication la plus fréquente de greffe pulmonaire reste en 2017 comme en 2016 l'emphysème-BPCO (30 %), suivie pour la première fois depuis 2012 par la fibrose pulmonaire (26 %), qui devance la mucoviscidose (22 %).

3.2 Indications et contre-indications de la greffe pulmonaire

a) Indications de la greffe pulmonaire

Les recommandations publiées par l'*International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) en 2006 (58), recommandent la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose dans un centre expert en transplantation lorsque les critères suivants sont présents :

Indication de la greffe pulmonaire
<ul style="list-style-type: none"> - VEMS < 30 % - Diminution rapide du VEMS, en particulier chez les jeunes femmes - Exacerbation d'une maladie pulmonaire nécessitant un séjour à l'unité de soins intensifs - Fréquence accrue des exacerbations nécessitant un traitement antibiotique - Pneumothorax réfractaire et/ou récurrent - Hémoptysie récurrente non contrôlée par une embolisation - Insuffisance respiratoire oxygénodépendante - Hypercapnie - Hypertension artérielle pulmonaire

Tableau 5. Liste des indications de greffe pulmonaire.

b) Contre-indications de la greffe pulmonaire

Les recommandations internationales de l'ISHLT (58) ont également établi une liste des contre-indications à la transplantation pulmonaire quelle que soit l'indication de la greffe.

Contre-indications	
Absolues	<ul style="list-style-type: none"> - Défaillances d'organes autres que le poumon - Infection VIH, hépatite B chronique ou hépatite C active non traitable - Néoplasie active ou récente (sauf les tumeurs cutanées basocellulaires ou spinocellulaires) - Infection systémique non contrôlée - Tabagisme actif ou autre intoxication volontaire dans les 6 derniers mois
Relatives	<ul style="list-style-type: none"> - Age > 65 ans - Ostéoporose symptomatique - Atteinte musculo-squelettique sévère du thorax - Dénutrition ou obésité - Problèmes psycho-sociaux, dont la non-compliance thérapeutique - Ventilation mécanique invasive - Colonisation à germes résistants (<i>Burkholderia cepacia</i>), ainsi qu'à des champignons et mycobactéries - Perte d'autonomie sévère - Comorbidités non stabilisées (hypertension, diabète, reflux gastro œsophagien) - Antécédent de chirurgie thoracique

Tableau 6. Liste des contre-indications absolues et relatives de greffe pulmonaire.

c) Spécificités liées à la mucoviscidose

Il y a de nombreuses spécificités à prendre en compte en cas de greffe dans le cadre de la mucoviscidose. Il s'agit le plus souvent de patients jeunes ; il est donc très important de s'assurer de l'adhésion du patient au projet de greffe afin de garantir une compliance au traitement. Il s'agit de patients aux lourds antécédents pulmonaires : pneumothorax avec pleurodèse ou ablation de la plèvre, hémoptysies, HTAP. Les patients présentent une colonisation chronique à certains agents pathogènes avec une colonisation fréquente à *Pseudomonas Aeruginosa* ou à d'autres germes encore plus virulents tels que *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* et *Achromobacter xylosoxidans*. La présence de certains de ces germes peut contre-indiquer la transplantation pulmonaire (59). De plus, les patients atteints de mucoviscidose présentent de nombreuses comorbidités dont très souvent un diabète secondaire.

3. 3 Modalités de la greffe pulmonaire

Au milieu des années 1980, la greffe combinée cœur-poumons (en bloc ou en domino) était la procédure de choix dans le cadre de la mucoviscidose (60). A partir des années 1990, la transplantation pulmonaire séquentielle bilatérale est devenue la procédure standard (59) avec initialement une approche en coquille (avec division sternale) puis la réalisation de thoracotomies antéro-latérales bilatérales (sans division sternale). Afin de réduire le temps d'attente de greffe des patients, en particulier pour les candidats de petite taille tel que les enfants, une réduction de la taille de poumons adultes est maintenant couramment envisagée.

3. 4 Résultats de la greffe pulmonaire dans la mucoviscidose

Après vingt ans d'expérience, les résultats de la transplantation pulmonaire sont de plus en plus encourageants. Souvent perçue comme un traitement d'exception, la transplantation représente aujourd'hui une option raisonnable pour tout patient atteint de mucoviscidose au stade d'insuffisance respiratoire terminale (61,62).

Selon le rapport annuel 2017 de l'agence de Biomédecine (57), les patients adultes qui ont bénéficié d'une greffe bi-pulmonaire entre janvier 1993 et juin 2016 avaient une survie médiane de 92,9 mois [82,1-101,5] avec un taux de survie de 78 % à 1 an et de 57% à 5 ans. L'un des principaux facteurs déterminants de la survie en post-greffe était la maladie sous-jacente avec, en cas de mucoviscidose, une survie médiane de 130,1 mois [115,8-148,1] avec un taux de survie de 82 % à 1 an et 63 % à 5 ans.

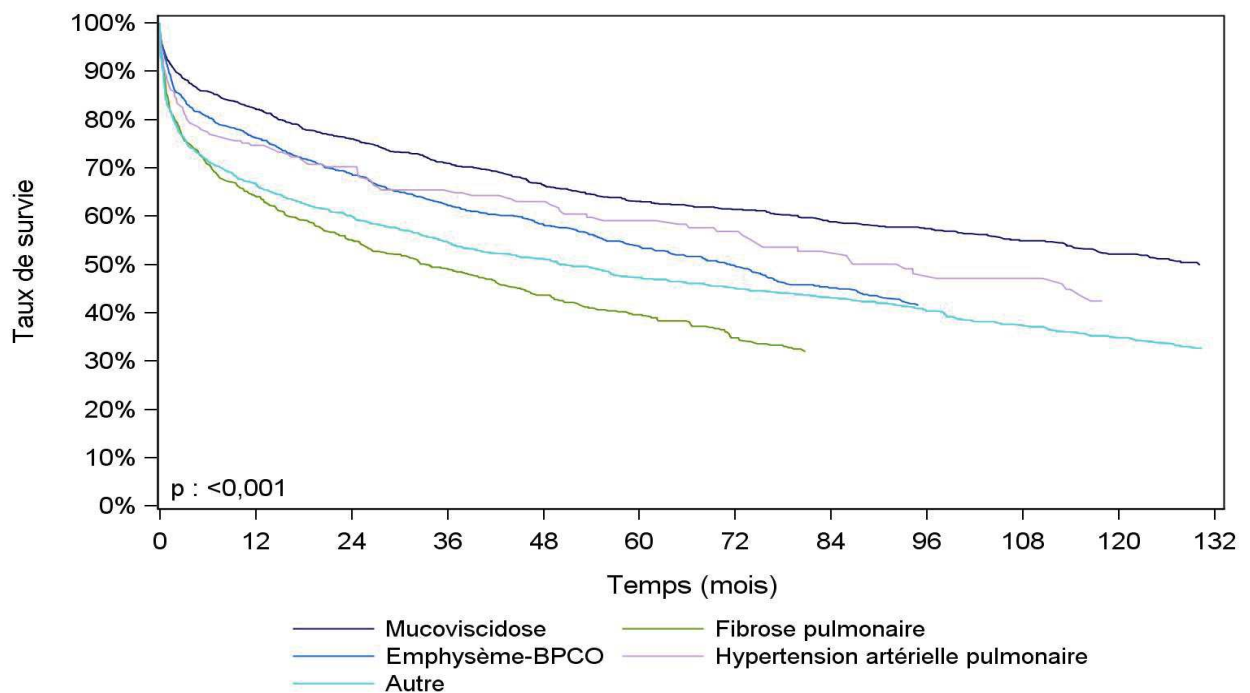


Figure 6. Courbe de survie du receveur après greffe cardio-pulmonaire ou pulmonaire selon la pathologie (première greffe en 1993 – juin 2016).

Rapport annuel médical et scientifique 2017, Agence de biomédecine

3. 5 Principales complications de la greffe pulmonaire

a) Les complications peropératoires

Les principales complications survenant durant le temps per et postopératoire immédiat sont la présence de saignements avec hypovolémie, d'une parésie phrénique, d'une défaillance primaire du greffon.

b) Les complications bronchiques

Les différents types de complications bronchiques pouvant être observés sont la présence de sténose, de déhiscences, de granulomes ou de bronchomalacie. Leurs incidences sont variables et leurs facteurs de risques multiples.

c) Les complications infectieuses

En raison de l'incidence élevée d'infections pulmonaires suppuratives chroniques, les patients atteints de mucoviscidose présentent un plus grand risque de complications infectieuses en post greffe (60).

- *Les infections sinusales* : l'infection sinusale chronique peut persister après la greffe pulmonaire et donc favoriser les infections pulmonaires.
- *Les infections à Pseudomonas aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa* est l'organisme qui colonise ou infecte le plus souvent les voies respiratoires et les sinus chez les patients atteints de mucoviscidose, isolé chez 56 à 89 % des patients en pré greffe.
- *Burkholderia cepacia* : de nombreuses études ont fait état d'un déclin plus rapide de la fonction pulmonaire et d'une mortalité accrue chez les patients infectés par *Burkholderia cepacia*. La virulence, l'impact sur l'évolution clinique et le pronostic varient selon les espèces de *Burkholderia cepacia*.

- *Aspergillus* : les infections aspergillaires en post greffe sont plus fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose, favorisées par une colonisation pré-greffe et par les traitements immunosuppresseurs.
- *Mycobactéries non tuberculeuses* : contrairement à la faible incidence de *M. tuberculosis* chez les patients atteints de mucoviscidose, les mycobactéries non tuberculeuses colonisent ou infectent environ 15 % des patients adultes en pré greffe et peuvent causer des infections cliniques invasives en post greffe.
- *Virus* : les virus tels que CMV, EBV, VZV, HSV1, HSV2, HSV6 et les virus respiratoires communautaires peuvent compliquer la greffe pulmonaire. Néanmoins, la survenue de ces infections virales n'est pas plus fréquente en cas de mucoviscidose que pour les autres indications de greffe pulmonaire.

d) Les rejets

- Le rejet aigu : il s'agit d'une complication fréquente survenant dans les 3 premiers mois post greffe, mais des épisodes plus tardifs sont possibles. Le diagnostic de certitude du rejet aigu repose sur une analyse histologique de biopsies pulmonaires réalisées par fibroscopie bronchique avec une classification des rejets graduant leur sévérité.
- Le rejet chronique : il représente la première complication tardive de la transplantation pulmonaire. Il se caractérise par le développement et la progression d'un syndrome obstructif avec, histologiquement, une inflammation des petites voies aériennes aboutissant à l'obstruction des bronchioles.

e) Autres complications

- *Déséquilibre d'un diabète préexistant ou survenue d'un diabète en post greffe* : l'impact de la greffe pulmonaire sur le diabète de la mucoviscidose sera développé dans une autre partie.
- *Les complications gastro-intestinales* : les complications digestives (en particulier le reflux gastro-oesophagien et la dysmotilité intestinale) sont fréquentes dans la mucoviscidose et peuvent s'aggraver après transplantation pulmonaire.
- *Les complications tumorales* : l'utilisation chronique d'un traitement immunosuppresseur en post greffe augmente le risque de tumeurs malignes.

4. DIABÈTE DE LA MUCOVISCIDOSE EN TRANSPLANTATION PULMONAIRE

4.1. Impact de la greffe pulmonaire sur l'équilibre glycémique

Pour les patients ayant une sécrétion insulinique endogène suffisante en pré-greffe, la transplantation pulmonaire peut améliorer le contrôle glycémique (63). En effet, la levée de l'infection par l'explantation des poumons infectés et la diminution de l'état pro-inflammatoire, permettent une diminution de l'insulinorésistance et une amélioration de la sécrétion insulinique.

A contrario, pour les patients dont la production endogène d'insuline est très faible, et pour lesquels un traitement insulinique optimisé ne permet pas un contrôle glycémique satisfaisant en prégreffe, la transplantation pulmonaire peut entraîner un déséquilibre glycémique majeur avec un impact néfaste sur la greffe pulmonaire.

Une étude rétrospective, évaluant le devenir métabolique après greffe pulmonaire de patients présentant un diabète secondaire à la mucoviscidose, a été réalisée à l'échelle nationale par les centres de Strasbourg, Lyon, Grenoble et Paris entre 2005 et 2008. Les résultats de cette étude ont été présentés lors de la NAFC par Valour F *et al.* en octobre 2010. Ils mettaient en évidence une évolution métabolique post-greffe péjorative lorsque les patients en liste d'attente de greffe avaient une durée d'évolution du diabète de plus de 3 ans, une HbA1c >7 % malgré une insulinothérapie intensive, des besoins insuliniques quotidiens supérieurs à 1 U/kg et un peptide C sanguin < 0,5 µg/l et/ou l'absence de réponse du peptide C sanguin au cours du test au glucagon.

L'impact néfaste de la greffe pulmonaire sur l'équilibre glycémique s'explique en partie par l'utilisation en post greffe de traitements ayant un effet diabétogène important tels que les corticoïdes et les inhibiteurs de Calcineurine.

4.2. Impact du diabète sur la greffe pulmonaire

La présence d'un diabète en pré transplantation d'organes solides est un facteur de risque accru d'infection, de rejet et d'échec de la greffe.

Une petite étude rétrospective portant sur 25 patients (64) rapportait la présence d'hospitalisations plus fréquentes en post greffe pulmonaire pour des pathologies infectieuses (3,9 versus 1,2 ; $p=0,01$) ou des rejets présumés (1,4 versus 0,5 ; $p=0,04$) chez les patients présentant un diabète de la mucoviscidose antérieurement à la greffe comparativement aux patients indemnes de diabète avant la greffe. De plus, 4 des 8 patients avec un diagnostic antérieur de diabète étaient décédés durant la période d'observation (décès survenus entre 176 et 761 jours post greffe), alors qu'aucun décès n'était rapporté dans le groupe de patients indemnes de diabète ($p=0,0055$).

Une autre étude rétrospective réalisée par l'équipe de Hackman *et al.* (65) portant sur 386 patients âgés de plus de 16 ans ayant bénéficié d'une greffe uni-pulmonaire, bi-pulmonaire ou d'une greffe combinée cœur-poumons, a mis en évidence que la présence d'un diabète antérieurement à la greffe était un facteur de risque majeur de mortalité avec un risque relatif de 3,96 [2,85-5,51] ($p < 0,0001$). La survie médiane estimée était de 10 ans chez les patients sans diabète en pré greffe, de 5 ans [3,3-6,8] chez les patients atteints de diabète en pré et post greffe et de 4,3 ans [3,1-5,5] chez les patients avec un diabète nouvellement diagnostiqué en post greffe.

Les données de la cohorte de greffe pulmonaire strasbourgeoise entre 2004 et 2014 ont été étudiées par le Dr M. Riou dans le cadre de sa thèse. Parmi les 281 patients étudiés, 129 patients étaient diabétiques dont 61 % en pré greffe et 39 % en post greffe. La présence d'un diabète antérieurement à la greffe représentait un facteur de risque de mortalité significatif ($p = 0,006$).

5. POSSIBILITÉS DE PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE AU STADE DE LA GREFFE PULMONAIRE

5.1. La greffe combinée poumons-pancréas

Afin de traiter à la fois l'insuffisance respiratoire et l'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine, il est possible d'effectuer des transplantations combinées poumons-pancréas.

L'équipe de Jonathan A. Fridell *et al.* (66) a rapporté en 2007 les cas de trois patients ayant bénéficié d'une greffe combinée poumons-pancréas avec des greffons provenant du même donneur cadavérique.

Il s'agissait de trois patients (1F, 2H) âgés respectivement de 25, 26 et 27 ans avec une insuffisance respiratoire au stade terminal. Ils présentaient tous les trois un diabète secondaire traité par insulinothérapie. Les données relatives au diabète n'étaient pas connues pour le 1^{er} patient. Le 2^{ème} patient présentait un diabète ancien de 10 ans avec un peptide C plasmatique <0,5 µg/l et une HbA1c à 10 % et le 3^{ème} patient un diabète évoluant depuis 1 an avec un peptide C plasmatique à 1,3 µg/l et une HbA1c à 7 %. Les trois patients souffraient d'insuffisance pancréatique exocrine compliquée d'une dénutrition avec des IMC respectivement à 16,9, 19 et 17,7 kg/m².

Ils ont d'abord bénéficié d'une transplantation pulmonaire bilatérale avec la réalisation de deux incisions thoraciques distinctes, puis, d'une greffe de pancréas avec un drainage veineux systémique et un drainage entérique des sécrétions exocrines.

Le schéma d'immunosuppression était le même qu'en cas de transplantation pulmonaire isolée, comprenant des corticostéroïdes, du basiliximab, du mycophénolate mofétil et des inhibiteurs de la calcineurine. Les stéroïdes ont été réduits à 20 mg de prednisone par jour à la sortie de l'hôpital.

On observait de très bons résultats métaboliques avec l'obtention d'une normoglycémie, en absence de traitement par insuline et d'une amélioration de l'IMC et de l'albuminémie avec un arrêt de la supplémentation en enzymes pancréatiques.

Néanmoins, de nombreuses complications post-opératoires ont été rapportées pour chacun des patients avec, pour le 1^{er} patient une ré-exploration précoce pour une occlusion de l'intestin grêle secondaire au syndrome de l'occlusion intestinale distale ; pour le 2^{ème} patient la nécessité d'une pneumonectomie de l'allogreffe gauche en raison d'une thrombose veineuse pulmonaire avec trachéotomie transitoire ; pour le 3^{ème} patient une reprise chirurgicale au 5^{ème} jour pour des saignements intrapéritonéaux puis 3 semaines après pour une déhiscence anastomotique bronchique et la présence d'une thrombose veineuse non occlusive de

l'allogreffe du pancréas traitée par anticoagulation. Malgré l'ensemble de ces complications, les trois patients demeuraient indépendants en oxygène, en insuline et en enzymes pancréatiques après 4, 6 et 14 mois de suivi.

Cette technique de transplantation soulève le problème de la tolérance d'une intervention chirurgicale à la fois thoracique et abdominale chez des patients très fragiles. La transplantation pancréatique est une chirurgie reconnue lourde et morbide (67,68) avec d'importantes complications post opératoires liées principalement à la composante exocrine du pancréas. Il se pose donc la question de l'indication d'une telle intervention alors qu'il est possible de suppléer partiellement la fonction exocrine par des prises orales d'extraits pancréatiques. Le problème restant, étant celui de la fonction endocrine du pancréas avec, à ce stade de la maladie, un traitement lourd et contraignant faisant appel à une insulinothérapie intensive qui, le plus souvent, ne permet pas l'obtention d'un contrôle glycémique optimal.

La greffe d'îlots pancréatiques, en association à la prise orale d'extraits pancréatiques, pourrait donc être l'alternative à la greffe pancréatique.

5.2. La greffe d'îlots pancréatiques

a) Modalités de la greffe d'îlots pancréatiques

Dans le cadre d'un prélèvement multi-organes chez un sujet en état de mort cérébrale, le pancréas est prélevé par une équipe chirurgicale puis acheminé vers un laboratoire d'isolement des îlots. Après dissection du pancréas, la procédure d'isolement des îlots débute par une phase de digestion enzymatique et mécanique qui permet de fractionner le tissu pancréatique en petits éléments de quelques dizaines à quelques centaines de microns. Elle est suivie par une phase de purification, par centrifugation sur gradient de densité, selon la méthode de Ricordi (66), afin de séparer le tissu endocrine du tissu exocrine.

Le contenu des îlots est exprimé en nombre d'îlots équivalents (IEQ) qui est une unité standard prenant en compte les variations de volume des îlots en considérant un diamètre standard d'îlot de 150µm. La greffe d'îlots est réalisée par une procédure minimalement invasive, sous anesthésie locale. Après cathétérisme de la veine porte par voie percutanée, sous contrôle échographique, les îlots sont injectés par voie portale dans le foie, où ils vont s'implanter.

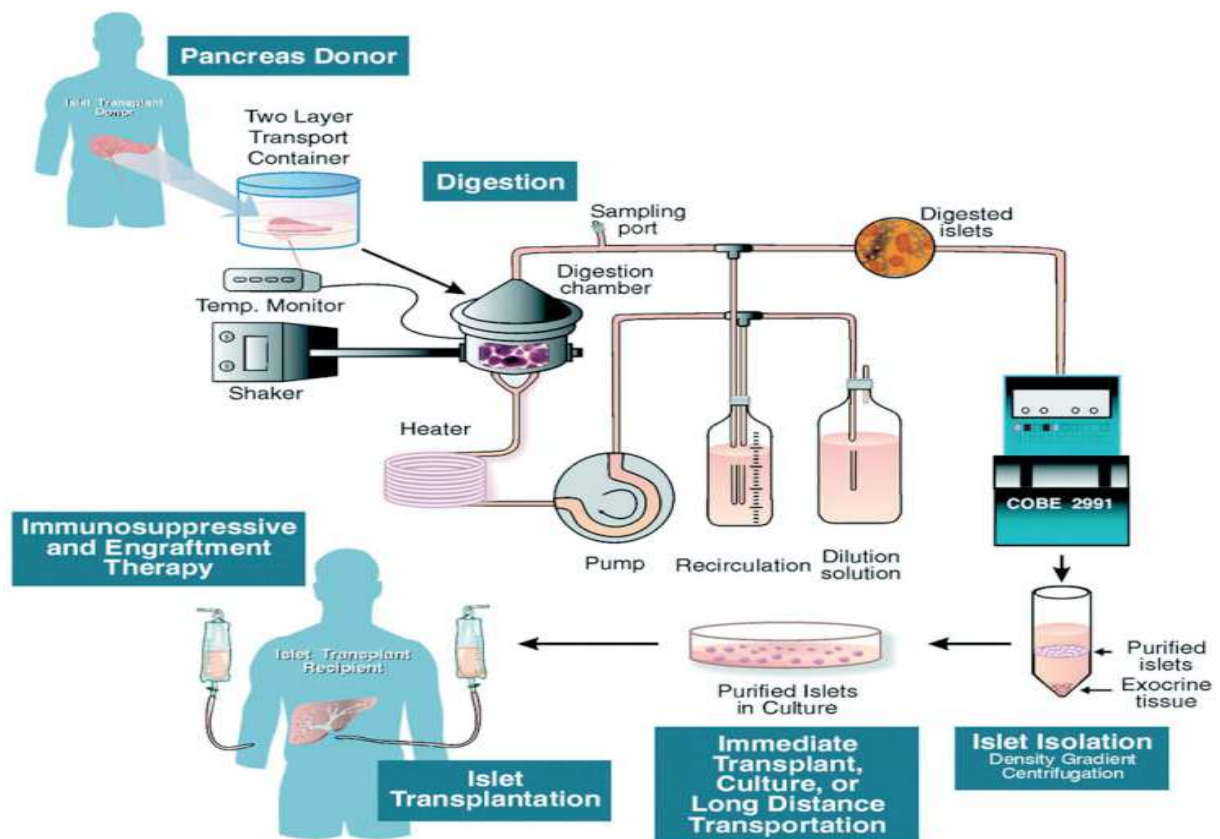


Figure 7. Schéma explicatif de la méthode automatisée d'isolement et de purification des îlots pancréatiques de Camillo Ricordi (66).

b) La greffe d'îlots dans le diabète de type 1

En 1974, la première transplantation d'îlots de Langerhans chez l'homme est réalisée par le chirurgien américain David Sutherland. Les résultats sont malheureusement peu convaincants.

En 1988, Camillo Ricordi et Paul Lacy (69) développent une « méthode automatisée » d'isolement et de purification des îlots (figure 7), permettant l'obtention d'une insulino-indépendance après transplantation d'îlots pancréatiques chez un homme.

C'est surtout à partir des années 2000, que la transplantation d'îlots pancréatiques est apparue comme une thérapeutique prometteuse du DT1. En effet, les résultats de l'étude réalisée par le groupe d'Edmonton (70), rapportait la présence d'une insulino-indépendance consécutive chez sept patients DT1 après greffe d'îlots. Les patients étaient âgés de 35 ans en moyenne [18-50], avec un diabète évoluant depuis plus de 5 ans et un peptide C stimulé $<0,48 \mu\text{g/l}$. Le diabète était déséquilibré malgré une insulinothérapie intensive avec la présence également de nombreuses hypoglycémies sévères. Les sept patients ont bénéficié de la greffe de $11\,547 \pm 1604$ îlots équivalents (IEQ) par kg de poids corporel, provenant de 2 à 3 pancréas issus de donneurs différents. Le schéma d'immunosuppression comprenait du sirolimus, du tacrolimus et du daclizumab. Aucun glucocorticoïde n'a été administré au cours de l'essai. Les résultats de cette étude montraient, qu'en cas de perfusion d'une masse d'îlots adéquate et sous réserve de l'absence d'utilisation de glucocorticoïdes, la greffe d'îlots de Langerhans était un traitement efficace du DT1 avec l'obtention d'un excellent contrôle métabolique en l'absence de traitement par insuline.

Depuis 1999, la transplantation d'îlots pancréatiques est réalisée en France dans le cadre d'essais cliniques à travers deux grands réseaux de transplantation d'îlots pancréatiques :

- le réseau GRAGIL : groupe Rhin-Rhône-Alpes-Genève pour la greffe d'îlots pancréatiques qui regroupe les CHU de Nancy, Strasbourg, Besançon, Grenoble, Lyon, Montpellier, Clermont-Ferrand et qui a été rejoint plus récemment par Paris (Saint-Louis, Foch) et trois laboratoires d'isolement d'îlots pancréatiques, Genève, Paris, Grenoble, auxquels vont s'ajouter le laboratoire d'isolement de Montpellier
- le groupe G4 qui associe les CHU de Lille, Rouen, Caen, Amiens et Nantes avec le laboratoire d'isolement d'îlots pancréatiques localisé à Lille.

L'ensemble de ces réseaux de transplantation permet une couverture géographique quasi complète du territoire français pour la greffe d'îlots.

L'étude TRIMECO (71), premier essai contrôlé randomisé comparant l'efficacité métabolique de la transplantation d'îlots pancréatiques à l'insulinothérapie intensive chez le patient diabétique de type 1, a permis d'apporter la preuve du bénéfice métabolique et clinique de la greffe d'îlots. Il s'agissait d'un essai multicentrique de phase 3, incluant, entre 2010 et 2013, 46 patients diabétiques de type 1.

Les patients étaient âgés de 18 à 65 ans, porteurs depuis au moins 5 ans d'un DT1 et présentaient une instabilité glycémique avec au moins deux hypoglycémies sévères par an. Les patients porteurs d'une greffe rénale pouvaient être inclus. Les principaux critères d'exclusion étaient la présence de besoins en insuline supérieur à 0,85 UI/kg par jour et un IMC supérieur à 30 kg/m².

Les patients étaient assignés au hasard (1:1) à une transplantation immédiate d'îlots de Langerhans ou à une insulinothérapie pendant 6 mois suivie d'une transplantation d'îlots avec une randomisation générée par ordinateur, stratifiée par centre et type de patient. Cet essai était ouvert pour tous les participants, les chercheurs et le statisticien. Les patients ont bénéficié d'une greffe de 11 000 îlots IEQ/kg en une à trois perfusions.

Le schéma immunosuppresseur consistait en de l'acide mycophénolique et du tacrolimus avec en induction de la thymoglobuline pour la première perfusion d'îlots, puis du basiliximab pour les deuxième et troisième perfusions, ainsi que de l'étanercept et de la pentoxifylline. L'efficacité de la greffe était évaluée grâce au bêta-score, un score composite établi sur 4 paramètres : la glycémie à jeun, le peptide C sanguin, l'HbA1c et les besoins en insuline. Le succès était défini pour un bêta-score ≥ 6 , six mois après la première injection d'îlots. Au final, 64 % [IC95% 43-82] des patients du groupe « greffe immédiate » avaient atteint le bêta-score 6 contre 0 patient dans le groupe « greffe différée » d'îlots ($p < 0,0001$) ; 84 % [IC 95% 64-96] des patients du groupe « greffe immédiate » avaient une HbA1c < 7 % contre 4,5 % dans le groupe « greffe différée » d'îlots ($p < 0,0001$) ; 92 % [IC95% 74-99] des patients

du groupe « greffe immédiate » ne présentaient plus d'hypoglycémies sévères contre 36% [IC95% 17-59] dans le groupe « greffe différée » d'îlots ($p < 0,0001$).

Sur les 111 perfusions d'îlots de Langerhans réalisées, 7 (6%) se sont compliquées d'évènements hémorragiques et une d'une thrombose de la veine porte. 12 mois après la première perfusion d'îlots de Langerhans, le taux médian de filtration glomérulaire a diminué chez tous les receveurs d'îlots, passant de 90,5 mL/min [76,6-94,0] à 71-8 mL/min [59,0-89,0] chez les receveurs non porteurs d'une greffe rénale et de 63 mL/min [55-71] à 57 mL/min [45,5-65,1] chez les patients porteurs d'une greffe rénale.

Les greffes d'îlots sont réalisées pour le moment exclusivement dans le cadre de protocoles de recherche. En juin 2019, un dossier de demande de prise en charge de la greffe d'îlots dans le cadre des soins courants a été déposé à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

c) La greffe combinée îlots pancréatiques-poumons

En 1994, une première observation (72) de greffe combinée d'îlots pancréatiques et de poumons chez un patient atteint de mucoviscidose, a été rapportée par le Groupe de Genève et Lausanne. Puis, trois patients du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Strasbourg ont également bénéficié d'une greffe combinée d'îlots pancréatiques et de poumons en 2007 et 2008 (73,74).

Il s'agissait de quatre patients avec un âge médian de 27,2 ans [20-33 ans] porteurs d'une mucoviscidose au stade d'insuffisance respiratoire terminale avec un VEMS médian de 0,78 L [0,42-0,99] et une dépendance à des cures d'antibiotiques en continu pour trois d'entre eux. Ils présentaient tous comme complications de la mucoviscidose, un diabète secondaire avec un peptide C $< 0,5$ µg/l et une insuffisance pancréatique exocrine compliquée d'une

dénutrition sévère avec un IMC médian de 18 kg/m² [17-20]. La durée médiane du diabète était de 16,5 ans [13-21].

Malgré une insulinothérapie intensive par pompe à infusion SC d'insuline pour 2 patients et par multi-injections quotidiennes pour les 2 autres patients, ils présentaient tous un contrôle glycémique insuffisant avec une HbA_{1c} médiane de 8,8 % [7,4-9,6] et la présence de nombreux épisodes d'hypoglycémie. On observait également d'importants besoins en insuline avec des besoins médians de 91 UI/jour [42-120].

Compte-tenu du déséquilibre glycémique associé à l'insuffisance respiratoire terminale, les 4 patients ont bénéficié d'une greffe combinée d'îlots pancréatiques et de poumons.

La transplantation pulmonaire séquentielle bilatérale était effectuée immédiatement après le prélèvement des poumons afin de réduire le temps d'ischémie des organes.

En parallèle, les îlots pancréatiques étaient isolés selon la méthode automatisée de Ricordi à Genève. La préparation d'îlots pancréatiques était issue du pancréas du même donneur que celui de la greffe pulmonaire.

Pour le premier patient, des greffons de cellules d'îlots purifiés ont été injectés dans la veine colique transversale durant le même temps opératoire que la greffe pulmonaire. Pour les trois autres patients, les îlots de Langerhans ont été purifiés et mis en culture pendant 3 à 6 jours puis transplantés sous anesthésie locale par cathétérisme percutané de la veine porte. Aucune complication liée à la procédure de greffe des îlots n'avait été rapportée.

Tous les patients ont reçu une dose de 500 mg de méthylprednisolone avant l'induction de l'anesthésie pour la greffe pulmonaire puis des doses supplémentaires de 250 mg après implantation de chaque poumon. Pour les trois premiers patients, l'immunosuppression comprenait des stéroïdes (1 mg/kg pendant 1 semaine, diminuant rapidement à 0,2 mg/kg), de la cyclosporine (à des concentrations de 300 lg/L) et de l'azathioprine (2 mg/kg).

Pour le quatrième patient, le schéma d'immunosuppression avait été modifié par du tacrolimus (à des concentrations de 10 à 15 ng/mL), du mycophénolate mofétil (ASC de 30 à 40 mg/l/h) et des stéroïdes.

Pendant les 4 premières semaines postopératoires, l'insuline était administrée par voie intraveineuse afin de maintenir une normoglycémie, puis un relais par multi-injections ou par pompe à insuline SC était réalisé.

Six mois après la double greffe, la fonction des îlots de Langerhans était préservée avec un peptide C plasmatique médian de 1,57 µg/l [0,68-2,19] et une diminution de 50 % des besoins insuliniques. La fonction pulmonaire était également satisfaisante avec un VEMS médian de 3,25L [2,83-3,3].

Pour le premier patient, les valeurs du peptide C et de l'HbA1c étaient, respectivement, de 0,79 µg/l et 6% à 15 ans de suivi.

Pour le deuxième patient, les taux plasmatiques de peptide C avaient augmenté à 2 µg/l et le taux d'HbA1c était passé de 12 % à 8,4 % à 6 mois post greffe. Il n'y avait par contre pas de diminution des besoins insuliniques quotidiens par rapport aux besoins avant la transplantation. Malheureusement, ce patient a présenté de multiples épisodes de rejet aigu du greffon pulmonaire, requérant de fortes doses de corticostéroïdes intraveineux, et de graves infections pulmonaires ayant entraîné la perte de fonctionnalité des îlots greffés.

En raison d'un épisode dépressif majeur 18 mois après la transplantation, le troisième patient a volontairement interrompu le traitement par insuline administrée par pompe externe. Le taux d'HbA1c a donc augmenté (jusqu'à 9,6 %) mais les taux plasmatiques de peptide C sont restés stables à 2,5 µg/l. Le patient a finalement tenté de se suicider par surdosage en insuline (400 UI), mais l'hypoglycémie grave a été gérée avec succès aux soins intensifs. Par la suite, une insulinothérapie a été reprise à raison de 58 UI par jour. Deux ans après la greffe combinée,

la fonction des îlots de Langerhans était préservée avec un peptide C plasmatique de 2,3 µg/l et une HbA1c à 7 %.

Pour le quatrième patient, les valeurs du peptide C et de l'HbA1c étaient, respectivement, de 1,1 µg/l et 5,2 % à 18 mois de suivi.

Une amélioration de la fonction pulmonaire était observée pour le 1^{er}, 3^{ème} et 4^{ème} patient. L'état nutritionnel des patients dont la fonction pulmonaire et la fonction des îlots de Langerhans ont été préservées, était très satisfaisant.

Ces quatre observations montrent donc l'efficacité sur le plan métabolique de la greffe d'îlots pancréatiques chez les patients présentant un diabète secondaire à la mucoviscidose. En rétablissant le contrôle métabolique, la greffe d'îlots de Langerhans peut améliorer la prise en charge des patients au stade de transplantation pulmonaire.

Cependant, les techniques de greffe des îlots pancréatiques et les schémas d'immunosuppressions n'étaient pas les mêmes pour les 4 patients et des questions subsistent quant à l'efficacité et à l'innocuité à long terme de la procédure de greffe combinée d'îlots pancréatiques et de poumons.

Afin d'évaluer la faisabilité et l'efficacité métabolique de la greffe combinée poumons-îlots dans le diabète de la mucoviscidose, une étude de phase 1-2 impliquant 4 hôpitaux universitaires en France (Strasbourg, Suresnes, Lyon, Grenoble) et une unité de préparation d'îlots en Suisse (Genève) a été mise en place avec pour promoteur le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Strasbourg. Dans cet article, nous présenterons les résultats métaboliques et respiratoires des 10 premiers patients de l'étude, appelée étude PIM.

II. ÉTUDE PIM

Feasibility and efficacy of combined pancreatic islet-lung transplantation in cystic fibrosis related diabetes: a pilot study

Short title: combined pancreatic islet –lung transplantation in cystic fibrosis related diabetes

C. Wagner¹, M. Porzio², D. Grenet³, M. Munch¹, A. Olland^{4,5}, M. Greget⁶, I. Popescu⁶, F. Bouilloud⁷, P. Bonnette⁸, A. Gut⁹, D. Bosco¹⁰, T. Berney¹⁰, G. Massard^{4,5}, R. Kessler^{2,5}, L. Kessler^{1,5} on behalf of the GRAGIL group

1. Service d'endocrinologie, diabète et nutrition, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'hôpital, 67091 Strasbourg, France
2. Service de pneumologie et CRCM, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'hôpital, 67091 Strasbourg, France
3. Service de pneumologie, Hôpital Foch, 40 rue Worth, 92150 Suresnes, France
4. Service de chirurgie thoracique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'hôpital, 67091 Strasbourg, France
5. Inserm UMR 1260, Nanomédecine Régénérative, Strasbourg
6. Service de radiologie interventionnelle, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 Avenue Molière, 67200 Strasbourg, France
7. Service d'endocrinologie, Hôpital Foch, 40 rue Worth, 92150 Suresnes, France
8. Service de chirurgie thoracique, Hôpital Foch, 40 rue Worth, 92150 Suresnes, France
9. Service de radiologie interventionnelle, Hôpital Foch, 40 rue Worth, 92150 Suresnes, France
10. Department of Surgery, Islet Isolation, and Transplantation, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

Corresponding author:

Laurence Kessler, MD, PhD
 Service d'Endocrinologie, Diabète et Nutrition,
 Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Hôpital Civil,
 UMR Inserm 1260, Nano medicine Regenerative
 1 place de l'Hôpital, 67000 Strasbourg, France
 Tel: +33 3 88 11 62 67/

e-mail: laurence.kessler@chru-strasbourg.fr

Abstract:

The objectives of the study were to evaluate the feasibility and metabolic efficacy of combined pancreatic islet-lung transplantation from the same donor in patients with cystic fibrosis related diabetes (CFRD). Cystic fibrosis (CF) patients with both terminal respiratory failure and poorly controlled diabetes were included in a multicenter, prospective, phase 1-2 trial. One week after lung transplantation, islets were injected in the liver via portal vein under local anesthesia by percutaneous puncture.

10 patients (2M/8F, age: 24 years [16-41], diabetes duration: 7 years [4-26]) received a combined lung-islet transplant with 3430 IEQ/kg [1551-10931]. At 1 year post transplant, fasting plasma C-peptide increased from 0.90 µg/l [0.27-1.83] to 1.30 µg/l [0.63-3.0] (p=0.04), HbA1c decreased from 7.6% [6.1-9.1] to 6.2% [5.2-8.5] (p=0.05) with a nearly 50% decrease in daily insulin doses (p=0.01). BMI and FEV1 increased from 18.6 kg/m² [14.5-20.8] to 20.3 kg/m² [17-24] (p=0.03) and from 26% [13-29] to 68% [45-91] (p=0.005) respectively. For 2 patients, metabolic control was insufficient due to therapeutic non-compliance.

No complications related to the islet injection procedure were reported.

In our study combined pancreatic islet-lung transplantation restores satisfactory metabolic control and pulmonary function in patients with CF with good therapeutic compliance. Intra-portal injection graft does not increase the morbidity of lung transplantation.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01548729

1. Introduction

Cystic fibrosis (CF) is one of the most common inherited autosomal recessive diseases within the Caucasian population, with an incidence of 1:4000 births. It is due to mutations in the product of the gene encoding for the CF transmembrane conductance regulator (CFTR), resulting in chloride channel dysfunction. More than 2,000 mutations have been identified since the detection of the deletion of the amino acid phenylalanine at position 508 responsible for the most common form of cystic fibrosis: homozygous delta-F508. This anomaly of the transmembrane protein is responsible for multi-visceral disorders (pulmonary, hepatic, pancreatic endocrine/exocrine and infertility) dominated by pulmonary involvement. Despite optimized medical therapy, more than 95% of affected individuals ultimately die from respiratory failure (1). At this stage, lung transplantation represents the ultimate possibility of treatment. According to the 2017 annual report of the French Biomedicine Agency (2), adult CF patients who underwent primary lung transplantation had a median survival of 130.1 months [115.8 - 148.1] with a survival rate of 92.3% at 1 year and 63.1% at 5 years.

Improvement in pulmonary and nutritional management within the framework of a structured care network has considerably improved patient survival since it is currently 40-50 years old (3). The prevalence of cystic-fibrosis related diabetes (CFRD) increases with the age of the patient and reaches 40 to 50% in adults (4). Data from the English Cystic Fibrosis Registry (5) report excess mortality related to diabetes during follow-up of a cohort of 5,800 cystic fibrosis patients across all age groups. Diabetes is also a major risk factor for pulmonary involvement (6,7). Indeed, the existence of diabetes multiplies by a factor 1.8 the risk of respiratory decline (8). The presence of diabetes is also associated with poorer nutritional status (9).

At the stage of lung transplantation, CFRD increases post-transplant morbidity and mortality (10,11). The existence of CFRD before transplantation decreases patient survival and promotes infection and post-transplant pulmonary rejection (12). Furthermore, an increase in the prevalence of diabetes is observed in post-transplant patients (13) mainly due to diabetogenic effect of immunosuppressive treatments.

For patients with sufficient endogenous insulin production, the lung transplant can improve glycemic control by decreasing insulin resistance (14). On the other hand, patients who have a very low endogenous insulin production, for whom optimized insulin treatment does not allow satisfactory glycemic control, pulmonary transplantation may lead to a major glycemic imbalance with a harmful impact on the pulmonary graft.

Several centers worldwide have performed pancreatic islet allo transplantations for the treatment of patient with type 1 diabetes having a high glucose variability or after kidney transplantation (15,16). These studies reported that islet transplantation was an efficient treatment able to dramatically improve metabolic outcomes with a very low morbidity.

By restoring metabolic control, islet transplantation may improve the management of CF patients undergoing lung transplant and decrease the complication rate in the early postoperative period (17,18). However, no long-term studies have been reported and questions remain regarding the long-term efficacy and safety of this procedure.

The objectives of PIM study were to evaluate the feasibility and metabolic efficacy of pancreatic islet transplantation associated with lung transplantation performed from the same donor - in the CFRD patient, in the postoperative period and in the medium term, one year after double grafting. The secondary objectives are to evaluate the lung function and the tolerance of this technique. In this article, we will present the results of the first 10 patients of the PIM study.

2. Patients and Methods

2.1. Study design and patients

PIM study was a prospective open-label, multicenter, phase 1-2 trial involving 4 University Hospitals in France (Strasbourg, Suresnes, Lyon, Grenoble) and one islet preparation unit in Switzerland (Genève).

Eligible patients were aged ≥ 14 years with a terminal respiratory failure indicating lung transplantation and CFRD evolving for more than 3 years, requiring insulin therapy. The patients had fasting basal C-peptide $< 0.5 \mu\text{g/l}$ and/or insufficient response in C-peptide to the glucagon test defined by the stimulated C-peptide/basal C-peptide < 2 .

Patients with HbA1c $> 7\%$ or patients with anemia/undernutrition do not permitting to analyze HbA1c and having insufficient glycemic control with blood glucose levels $> 200 \text{ mg/dl}$ at self-monitoring were also included.

Because the islets were injected in the liver, persistent elevation of liver enzymes at inclusion (ASAT, ALAT, PAL or total bilirubin $> 3\text{x}$ the upper limit of normal or between 1.5N and 3N with PBF cirrhosis) or portal hypertension identified by the presence of esophageal varices and/or signs of hypersplenism (platelets $< 120000/\text{mm}^3$) or Child-Pugh score > 6 were exclusion criteria.

This study was approved by the French Committee for the Protection of Persons Participating in Biomedical Research (CPP Est IV: 11/10), and clinical trial authorization was obtained from the French National Competent Authority (TC296A, N° EudraCT: 2011-001941-33). Written informed consent was obtained from all patients. ClinicalTrials.gov Identifier number was: NCT01548729.

2.2. Procedures

Patients assigned to pancreatic islet-lung transplantation were immediately registered on the national pancreatic islet–lung transplantation waiting list. Each organ (lungs and pancreas) were assigned to a given patient according to compatibility ABO and cross-match, and morphometric data for lung transplantation. The bi-pulmonary block and the pancreas were taken from a single cadaveric donor by two separate surgical teams.

The criteria for pancreatic sampling were: age 18-65 years old; preserved hemodynamics; absence of a history of chronic pancreatitis; no abdominal trauma with damaged pancreas; absence of a history of tumor or pancreatic surgery.

The bi-pulmonary block was transplanted according to the usual operating techniques: bilateral sequential lung transplant technique by transverse sterno-bithoracotomy. In parallel, the pancreas was sent to the Laboratory of Cell Isolation and Transplantation in Geneva for isolation and culture of pancreatic islets using a modification of the automated Ricordi method. The pancreatic islets were maintained in culture in human AB serum for a maximum period of 10 days. During this time, the corticosteroid doses were gradually reduced through the introduction of other immunosuppressive treatments. A minimum of 100,000 IEQs (islets equivalent) evaluated immediately after islet isolation procedure were retained for the transplantation.

After lung transplantation, patients were not pancreatic islet grafted in the following situations: severe life-threatening infection, precarious respiratory status, unstable hemodynamic status, major hemostasis disorder, intra-peritoneal effusion. When hemodynamic stability of patients was reached, the islets were infused, under local anesthesia via percutaneous trans hepatic portal vein catheterization under angiographic control. The islets contained in the bag were infused for 15 to 30 minutes with portal pressure monitoring. A Doppler ultrasound of the portal vein was performed at H6 and H24 to verify the absence of hemorrhage and portal thrombosis.

2.3. Post-transplant therapeutic protocol

2.3.1. Immunosuppression protocol

The choice of the immunosuppression protocol was subject of a consensus between the 4 participating teams, which took into account: current data from the International Lung Transplant Registry, the establishment of corticosteroid therapy at the minimum optimal dose, allowing both control of pulmonary rejection and and limitation of the deleterious effect on the transplanted islets.

All patients received a loading dose of 500 mg IV methylprednisolone (Solumedrol®, Pfizer) before induction of anesthesia, an additional dose of 250 mg after implantation of each lung, then 120 mg/8h at D1 and 60 mg/12h at D2. Treatment was then continued with oral prednisolone (Solupred®, Sanofi-Aventis) or prednisone (Cortancyl®, Sanofi-Aventis) at a dose of 1 mg/kg with a gradual decrease to 0.5 mg/kg/day at 1 month after transplantation and then at 10 mg/day until the end of the first year after transplantation. They also received 20 mg of basiliximab (Simulect®, Novartis) at D0 and D4. Maintenance immunosuppressive therapy was initiated at the time of transplantation. It included Tacrolimus (Prograf®, Astellas) (concentrations from 10 to 15 ng/mL for 3 months and then 6 to 9 ng/mL) and mycophenolate mofetil (CellCept®, Roche) (AUC from 30 to 40 mg/L/h).

2.3.2. Anticoagulant treatment

A temporary anticoagulation was implemented to prevent IBMIR reaction (instant-blood-mediated inflammatory reaction). Prophylactic anticoagulation for lung transplantation was stopped 6 hours before islet transplantation. During islet transplantation, the islet bag was already filled with 35 IU/kg of heparin. From the 6th hour after islet transplantation, in case of hemodynamic stability and satisfactory ultrasound control of the portal vein, heparin therapy was administered intravenously for 48 hours with objective control of TCA 1.5-2 x normal. Prophylactic anticoagulation was then performed for 5 days (from day 2 to day 7 after islet transplantation).

2.3.3. Anti-diabetic treatment

During the postoperative period, insulin was administered intravenously through a pump for 4 weeks to maintain blood glucose levels within the normal range (5.5 to 7 mmol/l). Multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion via an external pump were subsequently used. Insulin doses were adapted on self-blood glucose monitoring or by mean of continuous glucose monitoring system: I-Pro 2 (Medtronic) or FreeStyle Libre (Abbott).

2.4. Post-transplant follow-up and outcomes

2.4.1. Metabolic and nutritional outcomes

HbA1c (%), fasting C-peptide ($\mu\text{g/l}$), fasting blood glucose (mg/dl), insulin requirements (IU/kg/day) and BMI (kg/m^2) were evaluated every three months on the one year period of follow up. Some patients have also benefited continuous glucose measurements during the post-transplant year in order to value the time in range (TIR) in euglycemia (70-140 mg/dl), in hyperglycemia (>140 mg/dl) and in hypoglycemia (<70 mg/dl) one year after transplantation. The metabolic efficiency of the combined pancreatic islet - lung transplantation was estimated by a composite score involving metabolic and nutritional parameters. The success of the transplant was defined at 1 year, if 3 of these 4 following parameters were reached at one year : weight increase $>5\%$ compared to inclusion, fasting blood glucose <110 mg/dl at 12 months post-transplant, reduction in insulin requirements (expressed as IU/day) $\geq 30\%$ compared to inclusion, decrease in HbA1c $\geq 0.5\%$ (in absolute terms) compared to inclusion.

2.4.2. Lung function markers

The patients performed monthly spirometry with FEV1 and FVC measurements (V_{max} spirometer, VIASYS, Healthcare Respiratory Technologies, Canada), which were adjusted in percentage according to the age, gender, height and weight, as recommended by the ERS (European Respiratory Society) and the North American guidelines (American Thoracic Society).

2.4.3. Tolerance indicators

Main parameters to evaluate the tolerance were: the occurrence of adverse events, the number of pulmonary rejection episodes (requiring or no corticosteroid boluses), the number of hospitalization days for transplant and during the follow-up, mortality.

2.5. Statistical analysis

A statistical analysis was performed using the SPSS software, Version 19. Descriptive statistics were expressed as medians, minimum and maximum. A non-parametric Wilcoxon test was used to compare two measurements of a quantitative variable on the same subjects. The differences between the groups were considered significant for $p < 0.05$ values.

3. Results

3.1. Patient characteristics

On 1st November 2018, 16 patients were included (5M/11F). 10 patients received a combined pancreatic islet - lung transplantation with 3430 IEQ/kg [1551-10931] (**Table 1**). 1 patient was coming out of the study because of a satisfactory pulmonary clinical evolution, 5 patients initially included in the PIM study were only able to benefit of a lung transplantation alone due to the urgency of lung transplantation with a donor pancreas that did not meet the required criteria or an insufficient number of isolated islets for islet transplantation.

Patient characteristics are specified in **Table 2**. The patients who received pancreatic islet transplantation were mainly women (8/10) aged 24 years [16-41] with a BMI of 18.6 kg/m² [14.5-20.8] at the stage of terminal respiratory failure with a FEV1 of 26 % [13-29]. The duration of diabetes progression was 7 years [4-26] with a basal C-peptide of 0.90 µg/l [0.27-1.80] and

an HbA1c of 7.6 % [6.1-9.1] despite optimized insulin therapy with daily insulin requirements of 0.80 IU/kg/day [0.37-1.79].

There was no difference in inclusion characteristics between patients who received pancreatic islet transplantation compared to those who received lung transplantation alone: age 32.5 years [26-43], BMI 19.5 kg/m² [15-21], basal C-peptide 0.30 µg/l [0.15-1.4], HbA1c 7.2 % [5.8-7.6].

3.2. Metabolic control

Three months after pancreatic islet lung transplantation, improvement in glycemic control was observed with a normalization of fasting blood glucose at 108 mg/dl [80-279] versus 136 mg/dl [72-189] at inclusion and a decrease in daily insulin requirements to 0.52 IU/kg/day [0.26-0.78] versus 0.80 IU/Kg/day [0.37-1.79] at inclusion despite high initial doses of steroids (**Figure 1**). Functionality of islets was confirmed 1 year after transplantation with an increase in plasma C-peptide at 1.30 µg/l [0.63-3.00] versus 0.90 µg/l [0.27-1.80] at inclusion (p=0.04). Blood glucose control was improved as evidenced by the decrease in HbA1c from 7.6% [6.1-9.1] at inclusion to 6.2% [5.2-8.5] (p=0.05) at 1 year post transplant and a decrease in fasting blood glucose from 136 mg/dl [72-189] at inclusion to 104 mg/dl [81-198] at 1 year (p=0.07). There was a significant decrease in insulin requirements with daily insulin doses of 0.41 IU/kg/day [0.00-0.97] versus 0.80 IU/kg/day [0.37-1.79] before transplantation, representing a decrease of nearly 50% in daily insulin doses (p=0.01) (**Figure 1**).

Assessed by composite score, success was achieved in 8 of the 10 patients (80%) one year after combined pancreatic islet-lung transplantation. For 2 patients (patient 4 and patient 10) the composite success rate was not achieved at 1 year post-transplant. These were two 20-years-old patients, with cystic fibrosis evolving since birth and diabetes evolving for 8 and 5 years, who had received a transplant of 314,417 and 243,875 IEQs. The first patient showed

good metabolic progression up to 6 months post-transplant with fasting plasma glucose at 112 mg/dl and HbA1c at 6.1%. Then, due to a therapeutic non-compliance with discontinuation of insulin therapy at mealtime (daily insulin doses drop to 0.25 UI/kg versus 0.88 UI/kg at inclusion), a glycemic imbalance was observed with an HbA1c at 7.5% at 9 months and 8.5% at 12 months. For the second patient good glycemic control was observed until the 6th months with fasting blood glucose at 114 mg/dL and HbA1c at 6.7% and then a progressive glycemic imbalance with HbA1c at 8% at 1 year.

Continuous glucose measurement data were available for 6 patients (patient 2, 3, 4, 5, 6 and 7) (**Figure 2**). They showed an improvement in glycemic control with, at 1 year, TIR (70-140 mg/dl) of 58 % [13-79] versus 31 % [8-47] at inclusion and an average blood glucose level of 131 mg/dl versus 176 mg/dl. TIR (70-140 mg/dl) was improved for all patients except patient 4.

3.3. Nutritional parameters

1 year after the combined pancreatic islet - lung transplantation, an improvement in nutritional parameters was observed with a significantly increase in BMI from 18.6 kg/m² [14.5-20.8] to 20.3 kg/m² [17.0-24.0] (0.03) and in albuminemia from 32 g/l [21-41] to 44 g/l [26-47] (**Figure 1**).

3.4. Pulmonary function

Respiratory parameters significantly improved with a FEV1 of 68% [45-91] at 1 year post-transplant versus 26% [13-29] at inclusion ($p=0.005$) and a FVC of 78% [54-103] at 1 year post-transplant versus 43% [17-58] at inclusion ($p=0.005$) (**Figure 3**).

3.5 Safety

No complications related to the islet injection procedure have been reported. The main adverse events during post-transplant hospitalization were lung infections (occurred in 5 of the 10 patients), heart rhythm disorders (occurred in 3 of the 10 patients) and acute rejects of grade A1 at 1 month after transplantation (occurred in 4 of the 10 patients), requiring simple monitoring without the use of corticosteroids. The median length of hospitalization was 33 days (25-37) (**Table 3**). Very few adverse events occurred during the post-transplant year with only one readmission for 3 patients, 2 for infectious colitis and 1 for cardiac decompensation with hospital stays ranging from 2 to 5 days.

4. Discussion

This pilot study demonstrates the feasibility and the efficacy of combined pancreatic islet - lung transplantation in CF patients with end-stage respiratory failure and CFRD. After one year of follow, 8 grafted patients had satisfactory metabolic control and lung function improvement. For 2 patients, metabolic control at 1 year post-transplant was insufficient, due to therapeutic non-compliance. No complication related to the islet injection procedure was reported.

The first aim of this pilot phase 1-2 trial was to evaluate the safety and feasibility of combined pancreatic islet-lung transplantation in CF patients.

Islet cell transplantation was performed via percutaneous trans hepatic portal vein catheterization under local anesthesia. A minimally invasive percutaneous approach for islet infusion offers several advantages in the early postoperative period of lung transplantation. The procedure-related morbidity of intraportal islet infusion is low compared to the high surgical complications of pancreas transplantation (19). Moreover, islet cells can be successfully maintained in culture for up to 2 weeks. Implantation can therefore be delayed until improvement in clinical conditions (improved hemodynamic stability, tracheal extubation,

recovery of renal function, tapering of steroids). According to the CITR (Collaborative International Islet Transplant Registry), percutaneous injection of islets of Langerhans under local anesthesia in patients with type 1 diabetes is associated with a 10% risk of serious complications such as gallbladder puncture and hemorrhage. This risk is increased by the necessity to infuse heparin along with the islets. Some cases present with partial portal vein thrombosis (2%) that can regress with a 3 to 6-month anticoagulation course. In our study, no complications related to the islet injection procedure were reported. This difference in complications between CF and type 1 diabetic patients may be explained by the small number of patients reported in our study or by the diabetes-related coagulation state of type 1 diabetes patients. The six lung transplantation-related complications occurred in immediate post-operative period and before pancreatic islet transplantation.

Combined pancreatic islet-lung transplantation from a single donor may offer immunological advantages by reducing immunogenicity. In our study, the rate of lung rejection is very low with only 4/10 graft rejection Grade A1 diagnosed at lung biopsy after 1 month of transplantation and that does not need steroid bolus. Pancreatic islet-lung transplantation ameliorates lung function in all patients with end-stage CF. Six infectious complications were observed in immediate postoperative period and three during the first year after graft. Infection is a common complication after lung transplantation particularly in CF patients. Infections are the second cause of mortality within the first 30 days after lung transplantation (19.2%) but reach the first position (37.3%) between 30 days and 1 year (20).

CFRD is associated with an increased risk of mortality in patients with cystic fibrosis. In post-lung transplantation, diabetes promotes the development of complications (acute rejection, severe infection, renal failure), justifying careful monitoring and aggressive management in these patients (10–12). In our study, the main objective of islet transplantation was not to reverse diabetes but to restore a satisfactory glucose control in patients with end stage CF with CFRD, aiming to improve the clinical management during the postoperative period and, in medium term, at one year. Our results demonstrated the metabolic efficacy of pancreatic

islet-lung transplantation which improved glucose control and nutritional parameters: increase in BMI from 18.6 kg/m² to 20.3 kg/m² (p=0.03), decrease in HbA1c from 7.6% to 6.2% (p=0.05) and improve in time in range at CGM, after 12 months of follow up.

In type 1 diabetes, islet transplantation has developed without a clear definition of graft functional and clinical outcomes. Given that insulin independence or C-peptide only are not good markers for islet graft efficacy, composite markers (Beta score, Beta 2 score, IglS scores) including C-peptide, HbA1c, fasting glycemia, insulin needs and hypoglycemia have been proposed. However, these scores cannot be applied to CFRD patient due to the presence of endogen insulin secretion persistent with detectable C-peptide and the low reliability of HbA1c in CF patient. On the other hand, weight is a very important metabolic marker for CF patients. That's why we proposed to define the success of islet transplantation at 1 year post transplant if three of the four following parameters were reached: >5% increase in weight, <110 mg/dl fasting glucose, ≥0.5% decrease in HbA1c or ≥30% decrease in daily insulin requirements. Assessed by composite score, success was achieved in 8 of the 10 patients (80%) one year after combined pancreatic islet-lung transplantation. The two patients for whom the composite endpoint was not met had a therapeutic non-compliance responsible for the adverse metabolic evolution.

In our study, the weak increase in C-peptide from 0.9 µg/L to 1.3 µg/L and the reduction of only 50% of insulin need after combined transplantation may be explained by the diabetogenic effects of immunosuppressive drugs, including steroid, and by the low number of transplanted islets (3430 IEQ/kg [1551-10931]) isolated from a single donor pancreas. In type 1 diabetes, at least 10 000 IEQ/kg from two or three pancreas's donor are necessary to ensure insulin independence.

Improvement in lung function with reduction of chronic infection observed after pancreatic islet lung transplantation certainly contributes to the improved metabolic control.

In a retrospective study, Valour et al (14) showed that 60% of patients having uncontrolled

CFRD with HbA1c >7% and an insulin dose >1 IU/kg/day before lung transplantation had a good metabolic control after graft. However, uncontrolled CFRD before lung transplantation and a long delay between the diagnosis of CFRD and the transplantation were significant predictors of uncontrolled CFRD, 1 year after transplantation. In this study, the endogen insulin secretion was not evaluated in the patients. These results suggest that a subgroup of patients with end stage CF and uncontrolled CFRD before should be good candidate for pancreatic islet-lung transplantation.

In our study, we have chosen to include patients with low endogenous insulin secretion assessed by low plasma C-peptide or low response to glucagon stimulation and uncontrolled diabetes. The increase of C-peptide levels after combined transplantation, associated with amelioration of the other parameters of metabolic control, suggests the role of transplanted exogenous pancreatic cells in the restoration of glycemic control. Nevertheless, due to the absence of control group in our study, means we are still unable to highlight the real benefit of islet graft combined with lung transplantation for CF patients. It would be interesting to carry out a comparative study of the metabolic evolution of patients who received a combined pancreatic islet lung transplantation versus lung transplantation alone. However, it is ethically impossible to realize a randomized control study in this context.

In order to better evaluate the real impact of pancreatic islet transplantation on the metabolic evolution of patients, it would be interesting to perform the islet transplantation in differed of lung transplantation. Indeed, this would make it possible to avoid the initial disturbances of insulin resistance in post-transplantation (lifting of the infection decreasing insulin resistance; immunosuppressive treatments and corticosteroid therapy increasing insulin resistance...) and thus to better evaluate the real benefit of islet transplantation. In addition, this study design would provide a control group since patients could be their own controls by comparing their metabolic evolution after islet transplantation versus after lung transplantation alone.

The deferred islet transplantation would require the use of a graft from a different donor than the lung transplant, which may raise concerns about risk of rejection. In type 1 diabetes several studies (16) showed that islet transplantation can be performed in kidney grafted patients from another donor without increasing the kidney graft rejection. Recently, a pancreatic islet transplant from different donors, transplanted seven years after a bilateral lung transplant, resulted in insulin independence without altering the functioning of the lung graft (21). In another case report of CF patient (22), bilateral lung transplantation with simultaneous liver transplantation was performed at the age of 14.5 years. The first islet transplantation was carried out 10 days later, a second islet at the age of 15 years, a third at 16 years. Two years after the first islet transplantation, patients had a good metabolic control with as satisfactory lung function. No episodes of liver or lung rejection were diagnosed during this time period.

Combined bilateral lung and pancreatic islet transplantation today is a viable therapeutic option for patients with end-stage CF and CFRD. As the prevalence of CFRD has increased dramatically with the improved life expectancy of CF patients, islet transplantation should now be considered in end-stage CF cases. However, the small islet mass able to be infused from one single donor remains a major limitation in the combined lung pancreatic islet graft from the same donor. Controlled studies are required in order to assess the efficiency of repeated pancreatic islet infusions performed after lung transplantation in CFRD patients, compared to optimized insulin therapy. Further studies are needed to define the long-term benefits and enable us to select the best-suited candidates for this procedure in order to produce optimal outcome results.

References

1. Hadjiliadis D. Special Considerations for Patients With Cystic Fibrosis Undergoing Lung Transplantation. *Chest*. 2007 Apr;131(4):1224–31.
2. Agence de Biomédecine. Annexes. Bilan 2017. Organes cœur-poumons. [En ligne]. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/04-cœur-poumon/synthese.htm>.
3. Kessler L, Baltzinger P. Le diabète de la mucoviscidose : situation actuelle et prise en charge. *Médecine Mal Métaboliques*. 2016 Sep;10(5):445–51.
4. 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 Sep 1;32(9):1626–31.
5. Chamnan P, Shine BSF, Haworth CS, Bilton D, Adler AI. Diabetes as a Determinant of Mortality in Cystic Fibrosis. *Diabetes Care*. 2010 Feb 1;33(2):311–6.
6. Lavie M, Fisher D, Vilozni D, Forschmidt R, Sarouk I, Kanety H, et al. Glucose intolerance in cystic fibrosis as a determinant of pulmonary function and clinical status. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Dec;110(3):276–84.
7. Koch C, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G, et al. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: Data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001 Nov;32(5):343–50.
8. Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziagorou E, Ellemunter H, et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS Patient Registry. *Eur Respir J*. 2014 Jan 1;43(1):125–33.
9. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2004 Dec;3(4):209–22.
10. 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 Feb;14(2):438–45.
11. Hofer M, Schmid C, Benden C, Speich R, Inci I, Weder W, et al. Diabetes mellitus and survival in cystic fibrosis patients after lung transplantation. *J Cyst Fibros*. 2012 Mar;11(2):131–6.
12. Bradbury RA, Shirkhedkar D, Glanville AR, Campbell LV. Prior diabetes mellitus is associated with increased morbidity in cystic fibrosis patients undergoing bilateral lung transplantation: an 'orphan' area? A retrospective case-control study: Diabetes mellitus and cystic fibrosis. *Intern Med J*. 2009 Jun;39(6):384–8.
13. 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 Jul 26;19(6):773–8.

14. Valour F, Brault C, Abbas-Chorfa F, Martin C, Kessler L, Kanaan R, et al. Outcome of Cystic Fibrosis-Related Diabetes Two Years after Lung Transplantation. *Respiration*. 2013;86(1):32–8.
15. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, et al. Islet Transplantation in Seven Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using a Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen. *N Engl J Med*. 2000 Jul 27;343(4):230–8.
16. Lablanche S, Vantighem M-C, Kessler L, Wojtusciszyn A, Borot S, Thivolet C, et al. Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation (TRIMECO): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jul;6(7):527–37.
17. Tschopp JM, Brutsche MH, Frey JG, Spiliopoulos A, Nicod L, Rochat T, et al. End-stage cystic fibrosis: improved diabetes control 2 years after successful isolated pancreatic cell and double-lung transplantation. *Chest*. 1997 Dec;112(6):1685–7.
18. Kessler L, Bakopoulou S, Kessler R, Massard G, Santelmo N, Greget M, et al. Combined Pancreatic Islet-Lung Transplantation: A Novel Approach to the Treatment of End-Stage Cystic Fibrosis: Combined Pancreatic Islet-Lung Transplantation. *Am J Transplant*. 2010 Feb 25;10(7):1707–12.
19. Fridell JA, Wozniak TC, Reynolds JM, Powelson JA, Hollinger EF, Duncan MW, et al. Bilateral sequential lung and simultaneous pancreas transplant: a new approach for the recipient with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2008 Jul;7(4):280–4.
20. Nosotti M, Tarsia P, Morlacchi LC. Infections after lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2018 Jun;10(6):3849–68.
21. Spijker HS, Wolffenbuttel BHR, van der Bij W, Engelse MA, Rabelink TJ, de Koning EJP. Islet-After-Lung Transplantation in a Patient With Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):e159–60.
22. Klee P, Dirlwanger M, Lavallard V, McLin VA, Mornand A, Pernin N, et al. Combined Pancreatic Islet-Lung-Liver Transplantation in a Pediatric Patient with Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Horm Res Paediatr*. 2018;90(4):270–4.

Legends of Figures

Figure 1: Metabolic results at baseline and at 3, 6 and 12 months after combined lung and islet transplantation. The boxes indicate the RDIs, the bands inside the boxes indicate the medians. The error bars indicate the ranges. Metabolic results were evaluated at baseline and at 3, 6 and 12 months after combined pancreatic islets lung transplantation.

Abbreviations: BMI: body mass index.

Figure 2: CGM data before and one year after the combined pancreatic islets-lung transplantation.

Abbreviations: CGM: continuous glucose measurement, TIR: time in range

Figure 3: Respiratory functional explorations results at baseline and at 3, 6 and 12 months after combined lung and islet transplantation. The boxes indicate the RDIs, the bands inside the boxes indicate the medians. The error bars indicate the ranges. Respiratory results were evaluated at baseline and at 3, 6 and 12 months after combined pancreatic islets lung transplantation.

Abbreviations: FEV1: forced expiratory volume expired in 1s; FVC: forced vital capacity.

Patient	Total number of pancreatic islets (n)	IEQ (n)	IEQ/kg (n/kg)	Time of culture of the islets (days)	Purity of the preparation (%)	Viability of the preparation (%)
1	142 500	211 917	3784	7.8	31	85
2	140 000	100 792	1551	4.7	31	95
3	92 500	127 292	2708	2.8	31	90
4	140 000	314 417	8734	1.4	47	90
5	405 000	513 750	10 931	3.4	73	95
6	101 250	124 292	2645	3.5	43	90
7	160 000	94 083	1680	5.4	35	95
8	398 750	278 333	6185	4.6	66	95
9	167 500	132 222	3074	7.5	53	95
10	168 750	243 875	5672	8.0	70	95
Median	151 250	172 070	3430	4.6	45	95
Minimum	92 500	94 083	1551	1.4	31	85
Maximum	405 000	513 750	10931	8.0	73	95

Table 1. Islet transplantation characteristics

Abbreviations: IEQ: islet equivalents; IEQ/kg: islet equivalents per kg bodyweight

Pt	Sex	Age (years)	Delta F508 homozygous (n)	Duration of CF (years)	Duration of diabetes (years)	BMI (kg/m ²)	Albumine (g/l)	Fasting plasma glucose (mg/dl)	Fasting plasma C-peptide (µg/l)	HbA1c (%)	FEV1 (L)	FEV1 (% predicted)	FVC (L)	FVC (% predicted)
1	F	24	0	20	6	17.7	32	144	0.34	7.2	0.87	26	1.58	41
2	H	35	1	31	12	20	41	189	1.20	8.7	1.20	29	2.85	58
3	F	35	1	35	13	20	21	109	0.27	7.7	0.79	29	1.72	55
4	F	20	1	20	8	14.5	32	133	0.91	7.7	0.72	25	1.75	53
5	F	16	1	13	4	20.6	25	149	1.80	6.5	0.63	27	1.23	44
6	F	41	1	35	26	18.6	31	164	1.60	7.5	0.54	20	1.41	45
7	F	23	0	23	6	20.8	32	127	0.49	6.1	0.82	25	1.40	37
8	H	35	1	35	10	15.6	/	139	0.89	8.1	0.67	18	1.20	27
9	F	21	1	18	4	18.5	/	94	0.92	9.1	0.66	26	0.99	34
10	F	20	0	20	6	16.3	/	72	0.33	6.5	0.37	13	0.53	17
Med		24		22	7	18.6	32	136	0.90	7.6	0.70	26	1.41	43
Mini		16		13	4	14.5	21	72	0.27	6.1	0.37	13	0.53	17
Maxi		41		35	26	20.8	41	189	1.80	9.1	1.20	29	2.85	58

Table 2. Baseline characteristic of patients

Abbreviations: BMI: body mass index; FEV1: forced expiratory volume expired in 1s; FVC: forced vital capacity

			Immediate post-operative period to 1 month	1 to 6 months after transplantation	6 to 12 months after transplantation
Procedural complication (n)	Lung transplant related		6: - circulatory collapse (2) - primary graft dysfunction (1) - circulatory shutdown on gas buffer (1) - intraoperative vascular wound with hemothorax (1) - pneumothorax (1)	NA	NA
	Islet transplant related		0	NA	NA
Acute graft rejection (n)	Grade A1	Bolus of SOLUMEDROL	0	0	0
		No treatment	4	0	0
	Others	Bolus of SOLUMEDROL	0	0	0
		No treatment	0	0	0
Infections (n)			6: - pneumopathies (5) - infectious ileocolitis (1)	2: - infectious ileocolitis (1) - bartonellosis (1)	1: -primary CMV infection with colitis and pneumonia (1)
Renal and urinary disorders (n)			0	0	0
Cardiac disorders (n)			4: - supraventricular tachycardia (3) - venous thrombosis from the right basilar vein to the right sub-clavian (1)	0	1: - cardiac decompensation (1)
Gastrointestinal disorders (n)			0	2: - diarrhea and vomiting secondary to immunosuppressive treatment - esophagitis	0
Number of days of hospitalization (day)					
- Median			33	0	0
- Minimum			25	0	0
- Maximum			37	4	5

Table 3. Summary of adverse events

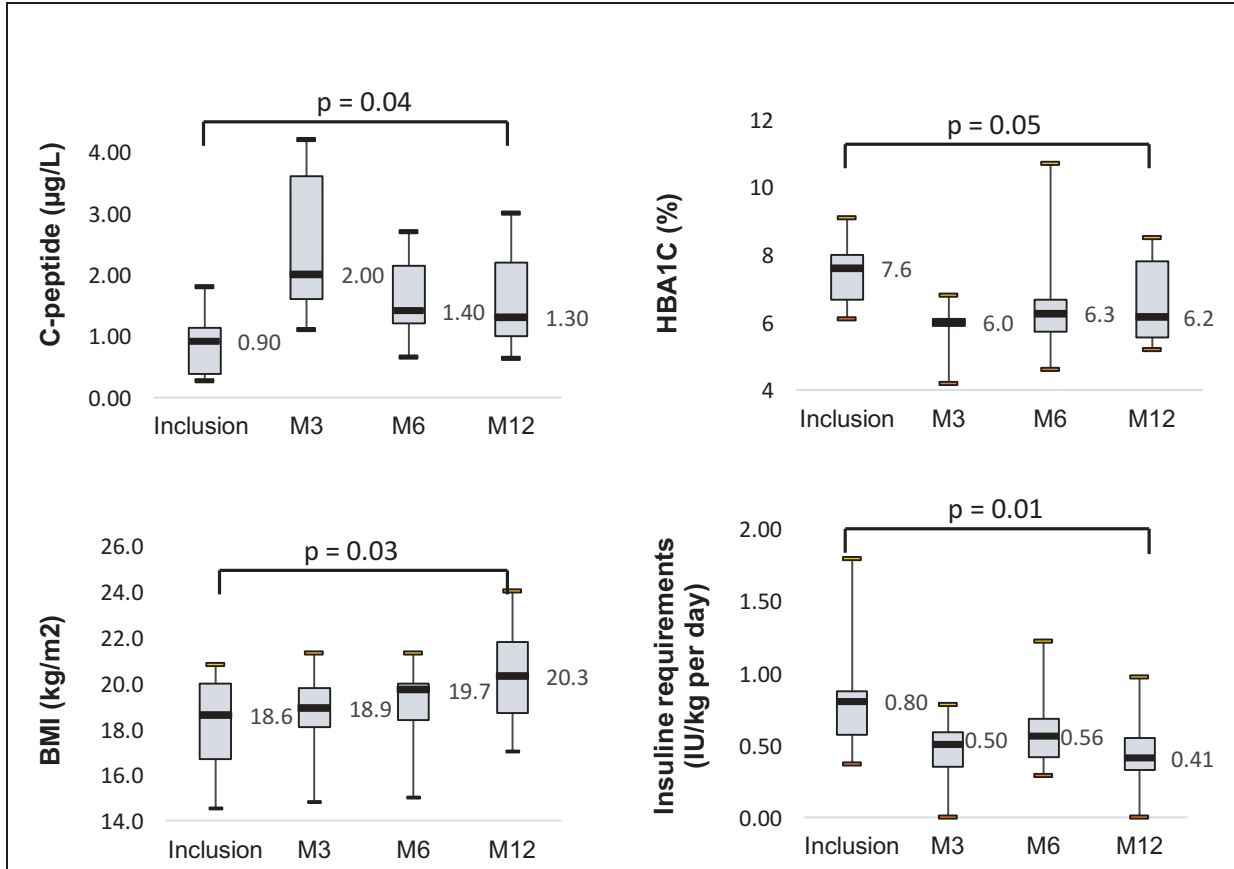


Figure 1. Metabolic results at baseline and at 3, 6 and 12 months after combined lung and islet transplantation

The boxes indicate the RDIs, the bands inside the boxes indicate the medians. The error bars indicate the ranges. Metabolic results were evaluated at baseline and at 3, 6 and 12 months after combined lung and islet transplantation.

Abbreviations: BMI: body mass index

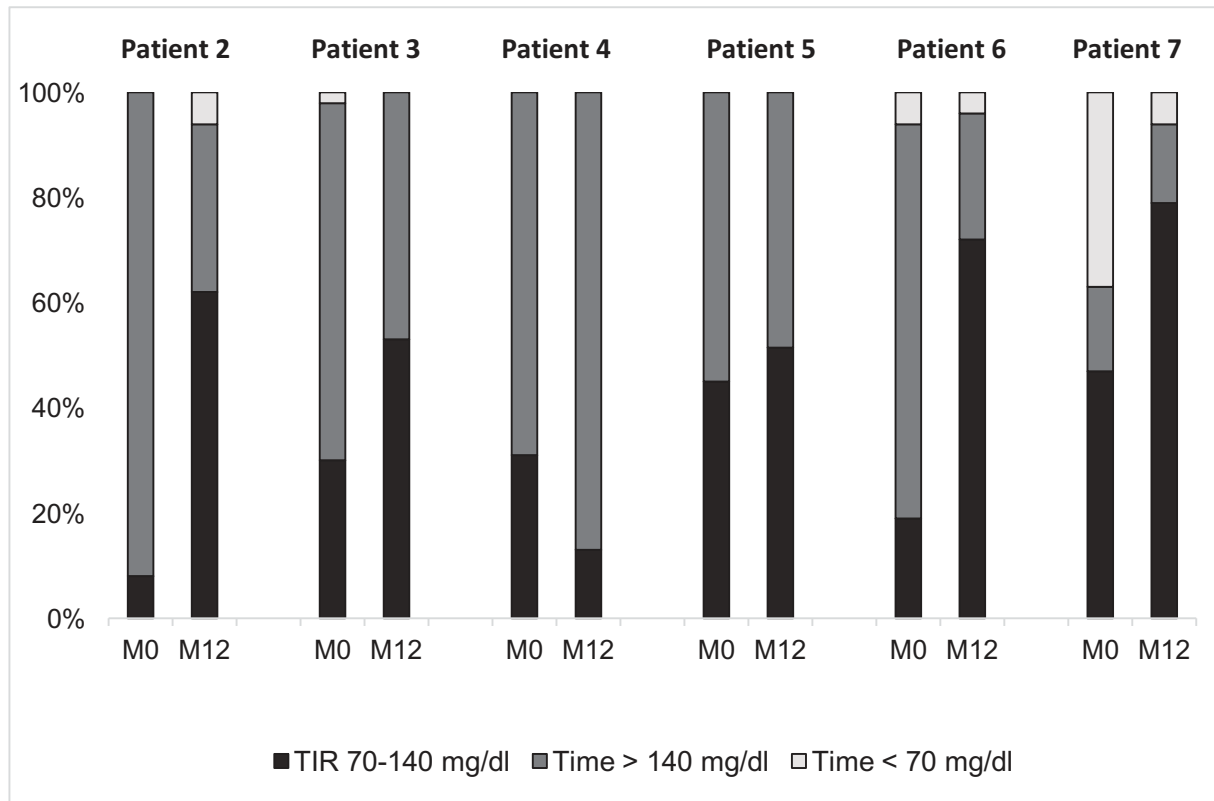


Figure 2. Data from CGM before and 12 months after the the combined pancreatic islets-lungs transplant

Abbreviations: CGM: continuous glucose measurement

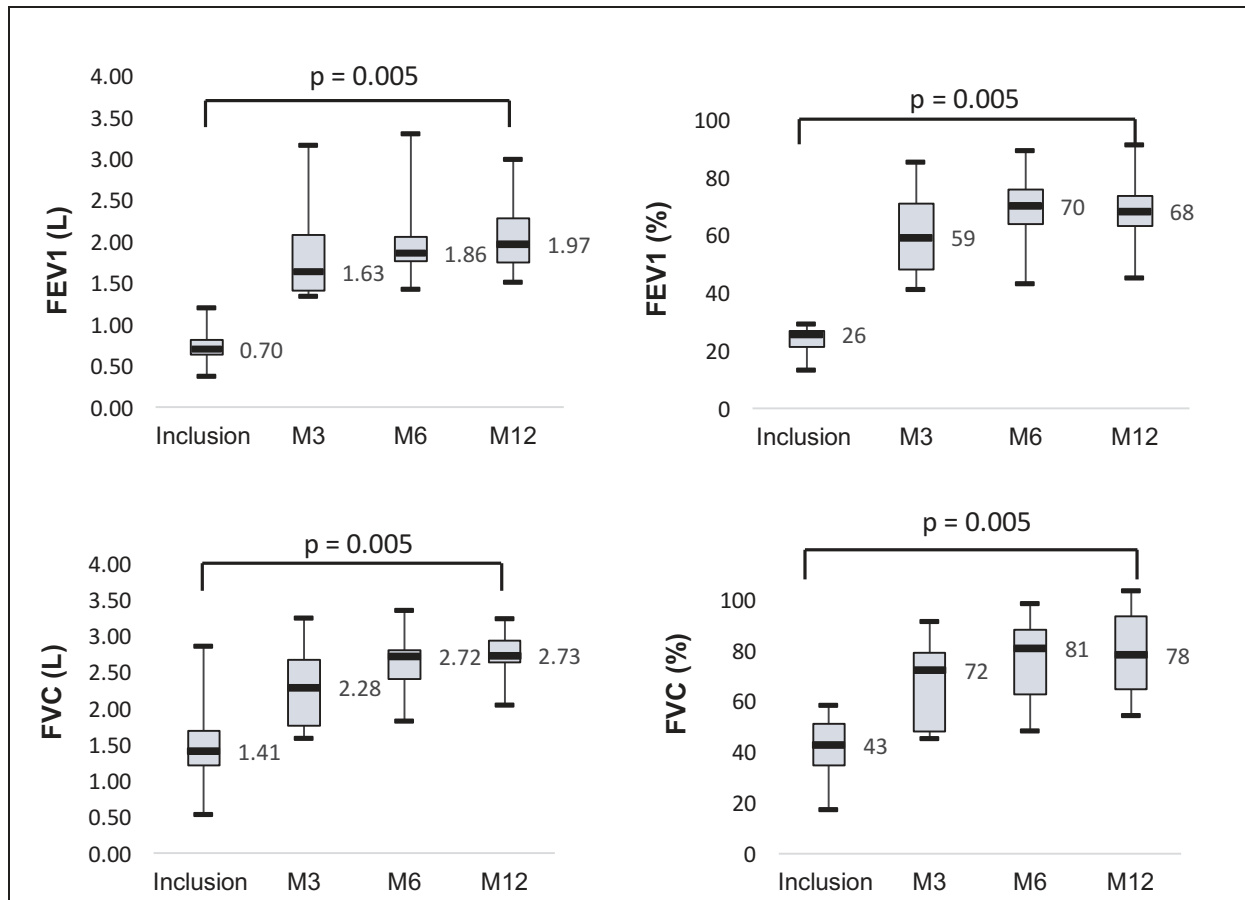


Figure 3. Respiratory functional explorations results at baseline and at 3, 6 and 12 months after combined lung and islet transplantation

The boxes indicate the RDIs, the bands inside the boxes indicate the medians. The error bars indicate the ranges. Respiratory results were evaluated at baseline and at 3, 6 and 12 months after combined lung and islet transplantation.

Abbreviations: FEV1: forced expiratory volume expired in 1s; FVC: forced vital capacity

III. DISCUSSION GÉNÉRALE

L'étude PIM est la première étude évaluant la faisabilité et l'efficacité métabolique de la greffe d'îlots pancréatiques associée à la greffe pulmonaire pour les patients atteints de mucoviscidose au stade d'insuffisance respiratoire terminale avec un diabète secondaire non contrôlé en pré greffe.

Il s'agit d'une étude de phase 1-2, multicentrique, non contrôlée, impliquant 4 hôpitaux universitaires en France (Strasbourg, Suresnes, Lyon et Grenoble) et une unité de préparation d'îlots en Suisse (Genève) et dont le promoteur est le CHU de Strasbourg. L'objectif de ce travail était de présenter les résultats des 10 premiers patients inclus dans l'étude.

Le premier objectif de cet essai pilote était d'évaluer l'innocuité et la faisabilité de la greffe combinée d'îlots pancréatiques et de poumons.

La transplantation des îlots de Langerhans était réalisée par cathétérisme transhépatique percutané de la veine porte, sous anesthésie locale, dans les 10 jours suivant la transplantation pulmonaire. Pour les 10 premiers patients de l'étude, aucune complication liée à l'injection d'îlots de Langerhans n'a été rapportée. Ceci diffère des résultats de la greffe d'îlots dans le diabète de type 1 où environ 10 % de complications graves telles que les hémorragies sont rapportées. Ceci peut s'expliquer par le petit nombre de patients dans l'étude.

Les paramètres respiratoires se sont améliorés de façon significative pour l'ensemble des patients avec un VEMS médian de 68 % [45-91] et une capacité vitale forcée (CVF) de 78 % [54-103] un an après la transplantation contre 26 % [13-29] et 43 % [17-58] à l'inclusion ($p=0,005$).

Les principales complications survenues au cours de l'hospitalisation post-transplantation étaient des infections pulmonaires (survenues chez 5 des 10 patients), des troubles du rythme cardiaque (survenus chez 3 des 10 patients) et des rejets aigus de grade A1 un mois après la transplantation (survenus chez 4 des 10 patients), nécessitant une simple surveillance sans

indication à des bolus de corticoïdes. Il s'agit de complications courantes en post transplantation pulmonaire, en particulier pour les patients atteints de mucoviscidose (60,75), et donc non imputables à la greffe d'îlots pancréatiques. La durée d'hospitalisation n'était pas rallongée par la greffe d'îlots pancréatiques avec une durée médiane d'hospitalisation de 33 jours (25-37). Très peu d'événements indésirables sont survenus au cours de l'année qui a suivi la transplantation avec seulement 3 réhospitalisations, 2 pour colites infectieuses et 1 pour décompensation cardiaque.

Le second objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité métabolique de la greffe combinée d'îlots pancréatiques et de poumons.

Le critère métabolique d'efficacité initialement choisi était un rapport Δ C-peptide (C-peptide stimulé à T6min/C-peptide basal à T0) > 2 à 1 an post greffe. Il est apparu cependant, lors de l'analyse intermédiaire à 5 patients, que le peptide C plasmatique n'était pas un bon critère d'efficacité. En effet, la concentration du peptide C plasmatique est très sensible à l'insulinorésistance et à la créatinémie, or d'importantes variations de ces deux paramètres sont observées en post greffe.

Plusieurs scores composites, validés en transplantation d'îlots pancréatiques dans le diabète de type 1, ont été étudiés : score β , score β 2, score Igls. Ces scores n'ont pu être utilisés dans cette étude car ils ne tenaient pas compte des spécificités liées au diabète de la mucoviscidose : peptide C résiduel présent chez certains patients, variations de l'insulinorésistance en post greffe, faible fiabilité de l'HbA1c. D'autre part, le poids est un marqueur métabolique très important dans le cadre de la mucoviscidose. La revue de la bibliographie n'a donc pas permis de trouver un critère de réussite validé pour la transplantation combinée d'îlots de Langerhans dans le diabète de la mucoviscidose. Après concertation de l'ensemble des équipes participantes au projet d'étude PIM, un critère composite a été retenu. Le succès de la transplantation était défini à 1 an si 3 des 4 paramètres suivants étaient atteints : augmentation du poids >5% par rapport à l'inclusion ; glycémie à

jeun <110 mg/dl 12 mois après la greffe ; réduction des besoins en insuline (exprimée en UI/j) $\geq 30\%$ par rapport à l'inclusion ; diminution de l'HbA1c $\geq 0,5\%$ (en valeur absolue) par rapport à l'inclusion. En utilisant ce score composite, le succès a été atteint chez 8 des 10 patients (80 %) un an après la greffe combinée. Les deux patients pour lesquels le critère d'évaluation composite n'a pas été atteint présentaient une mauvaise compliance thérapeutique, responsable de l'évolution métabolique défavorable.

Dans le DT1, un minimum de 10 000 IEQ/kg, provenant de deux ou trois pancréas de donneurs différents, est nécessaire pour assurer l'indépendance insulinique (71). Dans l'étude PIM, les patients n'ont bénéficié que des îlots extraits du pancréas du même donneur que celui de la greffe pulmonaire. En conséquence, seul un petit nombre d'îlots a été greffé (3430 IEQ/kg [1551-10931]) ce qui, en association avec l'utilisation de corticostéroïdes, peut expliquer la faible augmentation du peptide C de 0,9 $\mu\text{g/l}$ à 1,3 $\mu\text{g/l}$ ($p=0,04$) et la réduction de seulement 50 % des besoins en insuline. Récemment, une greffe d'îlots pancréatiques issus de différents donneurs, réalisée sept ans après la transplantation pulmonaire bilatérale, a permis d'obtenir une indépendance insulinique chez un patient atteint de mucoviscidose (76).

L'objectif principal de la greffe d'îlots de Langerhans était de rétablir un contrôle glycémique satisfaisant visant à améliorer la gestion clinique à court terme, pendant la période postopératoire et, à moyen terme, à un an post greffe. L'objectif était atteint avec une amélioration du contrôle glycémique et des paramètres nutritionnels après 12 mois de suivis : augmentation de l'IMC médian de 18,6 kg/m^2 [14,5-20,8] à 20,3 kg/m^2 [17,0-24,0] ($p=0,03$), diminution de l'HbA1c médiane de 7,6 % [6,1-9,1] à 6,2 % [5,2-8,5] ($p=0,05$), diminution des besoins insuliniqes médians de 0,80 ui/kg/jour à 0,41 ui/kg/jour ($p=0,01$). Des données de mesure continue du glucose étaient disponibles pour seulement 6 patients. On observait une amélioration du temps passé dans la cible pour l'ensemble des patients, hormis le patient 4, avec un temps dans la cible (70-140 mg/dl) de 58% [13-79] à 1 an versus 31 % [8-47] à l'inclusion.

Au cours de l'étude, nous nous sommes posés la question de l'impact de la greffe pulmonaire seule sur l'amélioration de l'équilibre glycémique.

Dans une étude rétrospective, Valour *et al.* (63) ont montré que 60 % des patients ayant un diabète secondaire de la mucoviscidose non contrôlé avant la greffe pulmonaire (HbA1c >7 % et besoins insuliniques > 1UI/kg/jour) avaient un bon contrôle métabolique après la greffe pulmonaire. Ceci peut s'expliquer par la levée de l'infection chronique et la diminution de l'inflammation permettant une amélioration de l'insulinosécrétion et de l'insulinorésistance. Cependant, la sécrétion insulinique endogène en pré greffe n'avait pas été évaluée chez les patients inclus dans l'étude.

Nous avons fait le choix d'inclure dans notre étude uniquement les patients présentant une faible sécrétion insulinique endogène, évaluée par un peptide C plasmatique faible ou une faible réponse à la stimulation du glucagon. L'augmentation des taux de peptide C après la greffe combinée, associée à l'amélioration des autres paramètres du contrôle métabolique, suggère le rôle des cellules pancréatiques exogènes transplantées dans la restauration du contrôle glycémique. Néanmoins, en raison de l'absence de groupe témoin dans notre étude, nous ne sommes toujours pas en mesure de confirmer l'impact réel de la greffe d'îlots de Langerhans sur l'évolution métabolique dans la mesure où l'évaluation métabolique porte sur la greffe combinée îlots-poumons.

La réalisation en différé de la greffe d'îlots pourrait être une alternative intéressante. En effet, cela permettrait d'éviter les perturbations initiales de la résistance à l'insuline en post-transplantation (levée de l'infection diminuant la résistance à l'insuline ; traitements immunosuppresseurs et corticothérapie augmentant la résistance à l'insuline et ayant un effet cytologique direct sur la cellule bêta) et donc de mieux évaluer le bénéfice réel de la transplantation des îlots. De plus, ce schéma d'étude permettrait d'avoir un groupe contrôle en comparant l'évolution métabolique après la greffe d'îlots pancréatiques versus après la greffe pulmonaire seule.

La transplantation différée des îlots de Langerhans nécessiterait l'utilisation d'un greffon provenant d'un donneur différent de celui de la transplantation pulmonaire, exposant le greffon pulmonaire à des risques de rejets en raison d'un risque d'allo-immunisation plus important. Cependant plusieurs cas de greffe d'îlots réalisées après une greffe rénale et de façon plus limitée après greffe pulmonaire ont été rapportés, sans augmentation du nombre de rejets. En effet, dans l'étude TRIMECO (71), des greffes d'îlots de Langerhans ont été réalisées chez des patients atteints de DT1 greffés rénaux, sans répercussion sur le greffon rénal. Récemment, une greffe d'îlots pancréatiques issus de différents donneurs, réalisée sept ans après la transplantation pulmonaire bilatérale, a permis d'obtenir une indépendance insulinique sans altérer le fonctionnement du greffon pulmonaire chez un patient atteint de mucoviscidose (76). Un autre cas de greffes d'îlots pancréatiques 6 et 18 mois après une greffe combinée poumons-foie a été rapporté chez un patient atteint de mucoviscidose (77). Deux ans après la première transplantation d'îlots de Langerhans, le patient présentait un bon contrôle métabolique et une fonction pulmonaire satisfaisante. Aucun épisode de rejet hépatique ou pulmonaire n'avait été diagnostiqué pendant cette période.

Des études contrôlées sont nécessaires pour évaluer l'innocuité de perfusions répétées d'îlots pancréatiques, issus de donneurs différents, chez des patients atteints de mucoviscidose avec greffe pulmonaire.

IV. CONCLUSION

La mucoviscidose est l'une des maladies autosomiques récessives héréditaires les plus fréquentes au sein de la population caucasienne, avec une incidence de 1/4000 naissances vivantes en France. Depuis que le gène CFTR a été découvert en 1989 (2), plus de 2000 mutations ont été identifiées (3), parmi lesquelles la plus fréquente : la mutation delta F508.

L'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose a considérablement augmenté ces dernières années, atteignant actuellement près de 50 ans. Au stade d'insuffisance respiratoire terminale, la greffe pulmonaire est le seul traitement possible pour ces patients (56), avec une survie médiane de 10,8 ans en post-greffe (57).

Parallèlement à l'allongement de l'espérance de vie, on observe une augmentation de l'incidence des complications extra-pulmonaires de la mucoviscidose, en particulier du diabète qui est présent chez 50% des patients à l'âge adulte (12).

Le diabète est un facteur majeur de morbidité chez ces patients, et ce notamment au stade de la greffe pulmonaire (64,65). Afin de palier à ce problème, plusieurs équipes ont réalisé des greffes combinées poumons-pancréas. Il s'agit cependant de chirurgies très lourdes avec d'importantes complications (66). Plusieurs cas de transplantations combinées d'îlots pancréatiques et de poumons ont été rapportés dans la littérature, avec de très bons résultats métaboliques et respiratoires (74). Il s'agissait cependant de cas isolés avec des techniques de greffe et des protocoles d'immunosuppression différents. Aucune étude standardisée, évaluant à court et moyen terme la procédure de greffe combinée d'îlots pancréatiques et de poumons n'avait été réalisée.

L'étude PIM est un essai pilote, multicentrique, prospectif, non contrôlé, de phase 1-2, dont l'objectif est d'évaluer la faisabilité et l'efficacité métabolique de la transplantation d'îlots pancréatiques associée à la transplantation pulmonaire - effectuée à partir du pancréas et des poumons d'un même donneur - à court terme, en postopératoire et à moyen terme, un an après la double greffe.

Le critère de jugement principal à 1 an était un critère composite tenant compte de la glycémie à jeun, de l'HbA1c, des besoins insuliniques journaliers et de la prise de poids. Le succès de la greffe était défini à 1 an post greffe si 3 des 4 paramètres suivant étaient atteints : augmentation du poids >5%, glycémie à jeun <110 mg/dl, diminution de l'HbA1c \geq 0,5%, diminution des besoins insuliniques quotidiens \geq 30%.

Au 1^{er} novembre 2018, 10 patients (2M/8F, âge : 24 ans [16-41]), atteints de mucoviscidose au stade d'insuffisance respiratoire terminale (VEMS à 26 % [13-29]), avec un diabète secondaire mal contrôlé malgré une insulinothérapie optimisée (durée du diabète : 7 ans [4-26]), ont bénéficié d'une greffe combinée poumons-îlots pancréatiques recevant 3430 îlots équivalents/kg [1551-10931]. Les îlots étaient greffés par voie intra-portale via une injection transcutanée sous anesthésie locale.

On observait à court terme une amélioration de l'équilibre glycémique avec, à 3 mois, une normalisation de la glycémie à jeun à 108 mg/dl [80-279] (versus 136 mg/dl [72-189] à l'inclusion) et une diminution des besoins insuliniques quotidiens à 0,52 ui/kg [0,26-0,78] (versus 0,80 ui/kg [0,37-1,79] à l'inclusion), et ce malgré les fortes doses initiales de corticoïdes.

L'efficacité métabolique se confirmait à 1 an post greffe avec un peptide C plasmatique à 1,30 μ g/l [0,63-3,00] versus 0,90 μ g/l [0,27-1,80] à l'inclusion ($p=0,04$), et une diminution de l'HbA1C à 6,2 % [5,2-8,5] versus 7,6 % [6,1-9,1] à l'inclusion ($p=0,05$). On observait également une diminution significative des besoins en insuline avec des doses insuliniques quotidiennes de 0,41 UI/kg [0,00-0,97] versus 0,80 UI/kg/jour [0,37-1,79] avant la transplantation ($p=0,01$), soit une réduction de près de 50 % des doses quotidiennes. D'après le score composite, la greffe combinée était un succès pour 8 des 10 patients. Le critère composite à 1 an n'était pas rempli pour 2 patients. Cela s'expliquait en grande partie par l'inobservance thérapeutique de ces 2 patients qui ont à plusieurs reprises arrêté leur insulinothérapie.

Aucune complication liée à la procédure de greffe des îlots n'a été rapportée. Les évènements indésirables survenus dans l'année post greffe étaient principalement des rejets mineurs de grade A1 à 1 mois post greffe, des épisodes infectieux ainsi que des évènements cardiovasculaires (troubles du rythme). Il s'agit d'évènements indésirables fréquents en cas de greffe pulmonaire et donc, non imputables à la greffe d'îlots pancréatiques.

La transplantation combinée d'îlots pancréatiques et de poumons est aujourd'hui une option thérapeutique viable pour les patients atteints de mucoviscidose en phase terminale avec un diabète secondaire non contrôlé malgré une insulinothérapie optimisée. Compte-tenu de l'augmentation importante de la prévalence du diabète, parallèlement à l'allongement de l'espérance de vie, la transplantation d'îlots de Langerhans devrait maintenant être envisagée chez les patients atteints de mucoviscidose au stade terminal. Cependant, la petite masse d'îlots de Langerhans pouvant être perfusée à partir d'un seul donneur demeure une limitation majeure dans la greffe combinée d'îlots pancréatiques et de poumons issus du même donneur. De plus, il est difficile d'apprécier l'impact réel de la greffe d'îlots pancréatiques sur l'évolution métabolique des patients lorsque celle-ci est réalisée en même temps que la greffe pulmonaire. Des études contrôlées sont donc nécessaires pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de perfusions répétées d'îlots pancréatiques, effectuées en différé de la greffe pulmonaire, comparativement à une insulinothérapie optimisée, chez des patients atteints de mucoviscidose au stade terminal avec diabète secondaire.



VU
Strasbourg, le..... 25/9/2019.....
Le président du Jury de Thèse

Professeur..... KESSLER

VU et approuvé
Strasbourg, le..... 02 SEP 2019.....
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE

1. Haute Autorité de Santé. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose. Centre de référence de la mucoviscidose. Paris : HAS ; juillet 2017.
2. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989 Sep; 245(4922):1073–80.
3. Cystic Fibrosis Mutation Database. Cystic Fibrosis Mutation Database: Statistics. [En ligne]. Disponible sur : <http://genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>. Consulté le 10 juin 2019.
4. Registre Français de la Mucoviscidose. Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2017. Vaincre la Mucoviscidose et Institut national d'études démographiques (Ined). Paris ; mai 2019.
5. Haute Autorité de Santé. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. Paris : HAS ; 2009.
6. Mehta A. CFTR: more than just a chloride channel. *Pediatr Pulmonol*. 2005 Apr; 39(4):292–8.
7. Deneuve E, Beucher J, Roussey M. Les manifestations respiratoires de la mucoviscidose. *Rev Francoph Lab*. Dec 2007; 397:37–42.
8. Donaldson SH, Boucher RC. Physiopathologie de la mucoviscidose. *Ann Nestlé Ed Fr*. 2006; 64(3):101–9.
9. Davis PB. Cystic Fibrosis Since 1938. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Mar; 173(5):475–82.
10. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, et al. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2001 May; 138(5):699–704.

11. Stephenson AL, Sykes J, Stanojevic S, Quon BS, Marshall BC, Petren K, et al. Survival comparison of patients with cystic fibrosis in Canada and the United States: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2017 Apr 18; 166(8):537–46.
12. Kessler L, Baltzinger P. Le diabète de la mucoviscidose : situation actuelle et prise en charge. *Médecine Mal Métaboliques.* Sep 2016; 10(5):445–51.
13. 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 Sep 1; 32(9):1626–31.
14. Lek N, Acerini C. Cystic Fibrosis Related Diabetes Mellitus - Diagnostic and Management Challenges. *Curr Diabetes Rev.* 2010 Jan 1; 6(1):9–16.
15. Perano SJ, Couper JJ, Horowitz M, Martin AJ, Kritas S, Sullivan T, et al. Pancreatic Enzyme Supplementation Improves the Incretin Hormone Response and Attenuates Postprandial Glycemia in Adolescents With Cystic Fibrosis: A Randomized Crossover Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jul 1; 99(7):2486–93.
16. Olivier AK, Yi Y, Sun X, Sui H, Liang B, Hu S, et al. Abnormal endocrine pancreas function at birth in cystic fibrosis ferrets. *J Clin Invest.* 2012 Oct 1; 122(10):3755–68.
17. Ntimbane T, Mailhot G, Spahis S, Rabasa-Lhoret R, Kleme M-L, Melloul D, et al. CFTR silencing in pancreatic β -cells reveals a functional impact on glucose-stimulated insulin secretion and oxidative stress response. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016; 310:E200-12.
18. Montanini L, Cirillo F, Smerieri A, Pisi G, Giardino I, d’Apolito M, et al. HMGB1 Is Increased by CFTR Loss of Function, Is Lowered by Insulin, and Increases In Vivo at Onset of CFRD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Mar; 101(3):1274–81.
19. Hart NJ, Aramandla R, Poffenberger G, Fayolle C, Thames AH, Bautista A, et al. Cystic fibrosis-related diabetes is caused by islet loss and inflammation. *JCI Insight.* 2018; 3(8):e98240.

20. Hull RL, Gibson RL, McNamara S, Deutsch GH, Fligner CL, Frevert CW, et al. Islet Interleukin-1 β Immunoreactivity Is an Early Feature of Cystic Fibrosis That May Contribute to β -Cell Failure. *Diabetes Care*. 2018 Apr; 41(4):823–30.
21. 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 Mar; 17(2):271–5.
22. Li A, Vigers T, Pyle L, Zemanick E, Nadeau K, Sagel SD, et al. Continuous glucose monitoring in youth with cystic fibrosis treated with lumacaftor-ivacaftor. *J Cyst Fibros*. 2019 Jan; 18(1):144–9.
23. Austin A, Kalhan SC, Orenstein D, Nixon P, Arslanian S. Roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction in the pathogenesis of glucose intolerance in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Jul; 79(1):80–5.
24. Holl RW, Heinze E, Wolf A, Rank M, Teller WM. Reduced pancreatic insulin release and reduced peripheral insulin sensitivity contribute to hyperglycaemia in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 1995 May; 154(5):356–61.
25. Cucinotta D, Conti Nibali S, Arrigo T, Di Benedetto A, Magazzù G, Di Cesare E, et al. Beta cell function, peripheral sensitivity to insulin and islet cell autoimmunity in cystic fibrosis patients with normal glucose tolerance. *Horm Res*. 1990; 34(1):33–8.
26. Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, Kahn BB, Smith SA, Adams KS, et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes*. 1994 Aug; 43(8):1020–6.
27. Lanng S, Thorsteinsson B, Røder ME, Nerup J, Koch C. Insulin sensitivity and insulin clearance in cystic fibrosis patients with normal and diabetic glucose tolerance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994 Aug; 41(2):217–23.
28. Hardin DS, Leblanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 Nov; 281(5):E1022-1028.

29. Elsevier source. Highlights NAFC 2018. [En ligne].
Disponible sur : <https://nacfc.elsevierresource.com/breves-congres/y-t-il-des-preuves-dune-insulinoreistance-dans-les-hepatopathies-specifiques-de-la-mucoviscidose>.
Consulté le 3 juillet 2019.
30. Colomba J, Boudreau V, Lehoux-Dubois C, Desjardins K, Coriati A, Tremblay F, et al. The main mechanism associated with progression of glucose intolerance in older patients with cystic fibrosis is insulin resistance and not reduced insulin secretion capacity. *J Cyst Fibros*. 2019 Jul; 18(4):551–6.
31. Blackman SM, Hsu S, Ritter SE, Naughton KM, Wright FA, Drumm ML, et al. A susceptibility gene for type 2 diabetes confers substantial risk for diabetes complicating cystic fibrosis. *Diabetologia*. 2009 Sep; 52(9):1858–65.
32. Barrio R. Cystic fibrosis-related diabetes: novel pathogenic insights opening new therapeutic avenues. *Eur J Endocrinol*. 2015 Apr; 172(4):R131-141.
33. Chamnan P, Shine BSF, Haworth CS, Bilton D, Adler AI. Diabetes as a Determinant of Mortality in Cystic Fibrosis. *Diabetes Care*. 2010 Feb 1; 33(2):311–6.
34. 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 Jan 15; 191(2):194–200.
35. Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziaorou E, Ellemunter H, et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS Patient Registry. *Eur Respir J*. 2014 Jan 1; 43(1):125–33.
36. Lavie M, Fisher D, Viložni D, Forschmidt R, Sarouk I, Kanety H, et al. Glucose intolerance in cystic fibrosis as a determinant of pulmonary function and clinical status. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Dec; 110(3):276–84.
37. Koch C, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G, et al. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: Data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001 Nov; 32(5):343–50.

38. Adler AI, Shine B, Haworth C, Leelarathna L, Bilton D. Hyperglycemia and Death in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Jul 1; 34(7):1577–8.
39. Leclercq A, Gauthier B, Rosner V, Weiss L, Moreau F, Constantinescu AA, et al. Early assessment of glucose abnormalities during continuous glucose monitoring associated with lung function impairment in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2014 Jul; 13(4):478–84.
40. De Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011 Aug 1; 66(8):680–5.
41. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct; 19:64–74.
42. Moreau F, Weiller MA, Rosner V, Weiss L, Hasselmann M, Pinget M, et al. Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis patients according to the glucose tolerance. *Hormone and Metabolic Research*. 2008 Jul; 40(7):502–6.
43. Clemente León M, Bilbao Gassó L, Moreno-Galdó A, Campos Martorell 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 Jan; 65(1):45–51.
44. Zorrón Mei Hsia Pu M, Gonçalves AC, Minnicucci WJ, Morcillo AM, Ribeiro JD, Ribeiro AF. Continuous glucose monitoring to evaluate glycaemic abnormalities in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2018; 103(6):592–6.
45. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2004 Jul; 21(7):691–6.
46. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2016; 35(3):557–77.

47. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller SR, Mathieu C, et al. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1). *Diabetes Care*. 2017 Jul; 40(7):943–50.
48. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2017 Jul 4; 318(1):33–44.
49. Scheuing N, Badenhoop K, Borkenstein M, Konrad K, Lilienthal E, Laubner K, et al. Why is insulin pump treatment rarely used in adolescents and young adults with cystic fibrosis-related diabetes? *Pediatr Diabetes*. 2015 Feb; 16(1):10–5.
50. Hardin DS, Rice J, Rice M, Rosenblatt R. Use of the insulin pump in treat cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2009 May; 8(3):174–8.
51. Ballmann M, Hubert D, Assael BM, Staab D, Hebestreit A, Naehrlich 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(2):114–21.
52. Moran A, Pekow P, Grover P, Zorn M, Slovis B, Pilewski J, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes Care*. 2009 Oct; 32(10):1783–8.
53. Konrad K, Scheuing N, Badenhoop K, Borkenstein MH, Gohlke B, Schöfl C, et al. Cystic fibrosis-related diabetes compared with type 1 and type 2 diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Oct; 29(7):568–75.
54. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical Care Guidelines for Cystic Fibrosis-Related Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2010 Dec 1; 33(12):2697–708.

55. Hadjiliadis D. Special Considerations for Patients With Cystic Fibrosis Undergoing Lung Transplantation. *Chest*. 2007 Apr; 131(4):1224–31.
56. Corris PA. Lung transplantation for cystic fibrosis and bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013 Jun; 34(3):297–304.
57. Agence de Biomédecine. Annexes. Bilan 2017. Organes cœur-poumons. [En ligne]. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/04-cœur-poumon/synthese.htm>. Consulté le 4 mai 2019.
58. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update—A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Jul; 25(7):745–55.
59. Snell G, Reed A, Stern M, Hadjiliadis D. The evolution of lung transplantation for cystic fibrosis: A 2017 update. *J Cyst Fibros*. 2017 Sep; 16(5):553–64.
60. Lynch J, Sayah D, Belperio J, Weigt S. Lung Transplantation for Cystic Fibrosis: Results, Indications, Complications, and Controversies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Mar 31; 36(02):299–320.
61. Boussaud V. Résultats de la transplantation pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose. *Le Courrier de la Transplantation*. 2008; 7.
62. Thabut G, Mal H. Outcomes after lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2017 Aug; 9(8):2684–91.
63. Valour F, Brault C, Abbas-Chorfa F, Martin C, Kessler L, Kanaan R, et al. Outcome of Cystic Fibrosis-Related Diabetes Two Years after Lung Transplantation. *Respiration*. 2013; 86(1):32–8.
64. Bradbury RA, Shirkhedkar D, Glanville AR, Campbell LV. Prior diabetes mellitus is associated with increased morbidity in cystic fibrosis patients undergoing bilateral lung transplantation: an ‘orphan’ area? A retrospective case-control study: Diabetes mellitus and cystic fibrosis. *Intern Med J*. 2009 Jun; 39(6):384–8.

65. 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 Feb; 14(2):438–45.
66. Fridell JA, Wozniak TC, Reynolds JM, Powelson JA, Hollinger EF, Duncan MW, et al. Bilateral sequential lung and simultaneous pancreas transplant: a new approach for the recipient with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2008 Jul; 7(4):280–4.
67. Wullstein C, Drognitz O, Woeste G, Schareck WD, Bechstein WO, Hopt UT, et al. High levels of C-reactive protein after simultaneous pancreas-kidney transplantation predict pancreas graft-related complications and graft survival: *Transplantation*. 2004 Jan; 77(1):60–4.
68. Gruessner RWG, Sutherland DER, Gruessner AC. Mortality Assessment for Pancreas Transplants. *Am J Transplant*. 2004 Dec; 4(12):2018–26.
69. Ricordi C, Finke EH, Dye ES, Socci C, Lacy PE. Automated isolation of mouse pancreatic islets. *Transplantation*. 1988 Sep; 46(3):455–7.
70. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, et al. Islet Transplantation in Seven Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using a Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen. *N Engl J Med*. 2000 Jul 27; 343(4):230–8.
71. Lablanche S, Vantghem M-C, Kessler L, Wojtuszczyz A, Borot S, Thivolet C, et al. Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation (TRIMECO): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jul; 6(7):527–37.
72. Tschopp JM, Brutsche MH, Frey JG, Spiliopoulos A, Nicod L, Rochat T, et al. End stage cystic fibrosis: improved diabetes control 2 years after successful isolated pancreatic cell and double-lung transplantation. *Chest*. 1997 Dec; 112(6):1685–7.

73. Kessler L, Greget M, Metivier AC, Moreau F, Bosco D, Santelmo N, et al. Combined Pancreatic Islet-Lung Transplantation With Islet Percutaneous Portal Embolization in Cystic Fibrosis: Transplantation. 2008 Jun; 85(11):1670–1.
74. Kessler L, Bakopoulou S, Kessler R, Massard G, Santelmo N, Greget M, et al. Combined Pancreatic Islet-Lung Transplantation: A Novel Approach to the Treatment of End-Stage Cystic Fibrosis: Combined Pancreatic Islet-Lung Transplantation. *Am J Transplant*. 2010 Feb 25; 10(7):1707–12.
75. Nosotti M, Tarsia P, Morlacchi LC. Infections after lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2018 Jun; 10(6):3849–68.
76. Spijker HS, Wolffenbuttel BHR, van der Bij W, Engelse MA, Rabelink TJ, de Koning EJP. Islet-After-Lung Transplantation in a Patient With Cystic Fibrosis–Related Diabetes. *Diabetes Care*. 2014 Jul; 37(7):e159–60.
77. Klee P, Dirlwanger M, Lavallard V, McLin VA, Mornand A, Pernin N, et al. Combined Pancreatic Islet-Lung-Liver Transplantation in a Pediatric Patient with Cystic Fibrosis Related Diabetes. *Horm Res Paediatr*. 2018; 90(4):270–4.