

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 2020

N° 210

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Mention D.E.S. Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques

PAR

Bastien MISGAULT
Née le 19/12/1988 à Paris

**Effet du traitement par Lumacaftor-Ivacaftor sur les anomalies de la tolérance
au glucose dans la mucoviscidose : étude de l'hyperglycémie provoquée par voie
orale et de la mesure continue du glucose.**

Présidente de thèse : Madame le Professeur Laurence KESSLER

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Michele PORZIO



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
- (2001-2011) M. LUDÉS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition SEPTEMBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**

Directeur général :
M. GALY Michaël



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 Séïamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

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

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0181	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RPô 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 Haute-pierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	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 Séïamak 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 Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	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)
BEAUJEUX Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• 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	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / 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

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Haute-pierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 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	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 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	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRP6 NCS	• 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	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• 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
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 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 P0067	NRP6 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 P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRP6 CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 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	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 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	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute-pierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 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	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Pau-Michel P0104	RP6 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	NRP6 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	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• 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	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 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	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie; Hépatologie; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 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 P0153	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• 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	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre P0158	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 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 P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 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 WOLFF Valérie P0001	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

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

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P6 : Pôle

RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

Dir : Directeur

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

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

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

(3)

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

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

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

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

MO135	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 MO001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina MO003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine MO109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AÏME-DIETRICH Estelle MO117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie MO008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille MO091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier MO092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline MO129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël MO113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto MO118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène MO124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn MO012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe MO014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas MO016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCEF Ahmed Nassim MO017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste MO130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier MO019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra MO131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal MO021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina MO024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey MO034		• 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
FILISETTI Denis MO025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack MO027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre MO132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GRILLON Antoine MO133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
GUERIN Eric MO032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien MO125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura MO119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice MO033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François MO035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe MO089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0128		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUZ Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
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 Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	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 Haute-pierre 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)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
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)
PENCREACH 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)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
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 - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
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 SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
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 SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
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 Pédiatrique / 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)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute pierre	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie 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 M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / 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 BONAH Christian	P0168	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

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 GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr 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)

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

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

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

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

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 JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
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
BURGHARDT Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	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) / 01.09.11
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
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	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	

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.

Admis 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.

Respectueux et reconnaissant 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 resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

À Madame le Professeur Laurence Kessler, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci de m'avoir encadré et soutenu dans ce travail de thèse. Merci pour les opportunités professionnelles offertes et la confiance que vous m'avez témoigné. Merci de m'avoir transmis votre passion et votre regard averti de la diabétologie. Vous m'avez beaucoup appris et j'ai été heureux de travailler avec vous.

À Monsieur le Docteur Michele Porzio, vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail. Merci pour votre aide indispensable notamment dans la collecte des données, de votre disponibilité et de votre soutien dans la rédaction de ce travail.

À Monsieur le Professeur Romain Kessler, merci pour votre aide tout au long de ce travail notamment dans l'analyse statistique et de l'intérêt que vous y avez porté. Merci d'avoir accepté de faire partie des membres de mon jury.

À Monsieur le Professeur Michel Abély, vous me faites le grand honneur de venir jusqu'à Strasbourg pour juger ce travail. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Laurence Weiss, je vous remercie sincèrement d'accepter d'évaluer mon travail de thèse. J'espère que ce travail sera digne de votre intérêt.

Au Docteur Eva Chatron, merci pour ton aide, ta présence et ton amabilité tout au long de la réalisation de ce projet.

À Leila Bounyar et Lamia Amoura, merci pour votre aide dans l'élaboration de ce travail, pour votre gentillesse et votre disponibilité.

À Monsieur le Professeur Serge Rohr, je vous remercie de m'avoir aidé et soutenu dans mon droit au remords de la chirurgie digestive à l'endocrinologie diabétologie et maladies métaboliques.

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

Le Professeur Bernard Goichot, le Professeur Alain Pradignac, le Professeur Nathalie Jeandidier, le Docteur Alpha Diallo, le Docteur Thomas Leroi, le Docteur Marie Caroline Taquet, le Docteur Suzanne Firm, le Docteur Florina Luca, le Docteur Marie Caroline Dalmas, le Docteur Alexandre Klein, le Docteur Olivier Schneeghans, le Docteur François Moreau, le Docteur Thibault Bahougne, le Docteur Laurent Meyer et le Docteur Françoise Ortega. Je vous remercie de m'avoir fait part de votre expérience médicale avec bienveillance et considération.

A mes co-internes, nous avons vécu des moments joyeux, tristes aussi, mais ces années d'internat m'ont fait rencontrer de belles personnes que j'ai la chance de compter maintenant parmi mes amis.

À mes anciens et actuels co-internes d'endocrinologie, Philippe, Clothilde, Marine, Mathilde, Adrien, Sarah, Youssef, Clémentine, Léonie, Ninon, Joy et Grégoire. Je suis heureux d'avoir pu partager avec vous ces années d'internat.

À mes anciens co-internes de chirurgie digestive et de médecine interne, Mahery, Vincent, Edgar, Manon, Nadim, Abdou, Hefzi, Ignacio, Victor, Simone, Andréa, Mathieu et Julien. Merci pour ces bons moments passés en votre compagnie.

À Nicolas, Joy et Grégoire, merci pour ce dernier semestre passé ensemble dans la joie et la bonne humeur.

Merci à mes amis de toujours, Jonathan, Thomas, Yves-Laurent et Christian.

À mes parents, à mon grand frère Benoît et à toute ma famille, merci pour votre soutien et vos encouragements depuis le début de mes études.

Pour finir, un grand merci à toi, Marion, qui m'a fait cet immense honneur de devenir ma fiancée il y a un an et de m'avoir fait connaître pour la première fois les joies de la paternité. Merci pour ton soutien constant et sans faille.

A mon adorable fille Claire, merci de remplir ma vie de bonheur depuis le 13 août 2020.

A tous, pour avoir été présents à un moment donné de mon internat et pour avoir contribué à faire de moi le médecin que je suis, je vous dédie ce travail.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	23
1) Epidémiologie de la mucoviscidose	23
a) Dans le Monde	23
b) En France	24
c) Espérance de vie	26
2) Etiologie et physiopathologie de la mucoviscidose	28
a) Génotype de la mucoviscidose	28
b) Corrélation génotype et phénotype	31
c) La protéine CFTR	32
d) Physiopathologie de la mucoviscidose	33
3) Manifestations cliniques de la mucoviscidose	33
a) Comorbidités respiratoires	34
b) Comorbidités extrarespiratoires	35
c) Comorbidités émergentes dans la mucoviscidose	39
4) Dépistage et Diagnostic	40
a) Néonatal	40
b) Prénatal	42
c) Préimplantatoire	43
d) Epidémiologie du diabète associé à la mucoviscidose (CFRD)	43
5) Physiopathologie du CFRD	44
a) Perte de la masse des cellules β des îlots de Langerhans	44
b) Dysfonction des cellules β	46

c) Insulinorésistance	52
d) Facteurs prédisposant au diabète de la mucoviscidose	55
6) Clinique du CFRD	56
7) Conséquences du diabète lié à la mucoviscidose	57
a) Mortalité	57
b) Impact sur la fonction pulmonaire	58
c) Impact sur le statut nutritionnel	60
d) Complications micro et macro vasculaires	62
i) Complications microvasculaires	62
ii) Complications macro vasculaires	63
8) Modalités diagnostiques du CFRD	64
a) L'hyperglycémie provoquée par voie orale	66
b) L'hémoglobine glyquée	67
c) La mesure de la glycémie à jeun	68
d) La mesure continue du glucose	68
e) Autres méthodes de dépistage	71
9) Modalités de prise en charge	71
a) Prise en charge nutritionnelle	71
b) Activité physique	73
c) Prise en charge médicamenteuse	73
10) Nouvelles perspectives thérapeutiques	77
a) Ivacaftor	78
b) Lumacaftor-Ivacaftor	79
II. ETUDE GLUCORRECTOR	81

III. ETUDE DES MCGS DES PATIENTS GLUCORRECTOR	87
1) Caractéristiques de la population ayant bénéficié d'une MCG	87
2) Effet de Lumacaftor-Ivacaftor sur les paramètres de la MCG	88
3) Corrélation HGPO et MCG	88
a) Population totale	88
b) Patients normo-tolérants au glucose	89
c) Patients intolérants au glucose	89
d) Patients CFRD	89
4) MCG selon le stade de l'intolérance au glucose	90
a) Patients normo-tolérants au glucose	90
b) Patients intolérants au glucose	90
c) Patients présentant un CFRD	91
5) Analyse de la MCG selon la valeur de la glycémie à la deuxième heure de l'HGPO	93
IV. DISCUSSION	94
V. CONCLUSION	106
VI. REFERENCES	111
VII. ANNEXES	124

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Prévalence de la mucoviscidose dans le monde

Figure 2 : Prévalence de la mucoviscidose par département en France

Figure 3 : Évolution du nombre de patients en France depuis 1992

Figure 4 : Classification des mutations du gène CFTR

Figure 5 : Schéma de la protéine CFTR

Figure 6 : Algorithme du dépistage de la mucoviscidose

Figure 7 : Aspect anatomo-pathologique d'un îlot de Langerhans du pancréas dans la mucoviscidose (image du haut), comparé à un pancréas normal (image du bas)

Figure 8 : Physiopathologie du diabète de la mucoviscidose

Figure 1 article : Evolution of glycemic status after one year of treatment with Lumacaftor-Ivacaftor.

Figure 2 article : OGTT glucose values at baseline and after 1-year follow-up (A) in lumacaftor-ivacaftor group ($n = 40$) (B) in improved glucose tolerance treated group ($n = 23$) (C) in unimproved glucose tolerance treated group ($n = 17$).

Figure 9 : Proportion de temps passé entre 140-70mg/dl, supérieurs à 140 mg/dl, inférieurs à 70 mg/dl en fonction du statut glucidique donné à l'HGPO deux heures

Figure 10 : Evolution des paramètres de la mesure continue du glucose, temps entre 70-140 mg/dl, supérieur à 140mg/dl et inférieur à 70 mg/dl en fonction de la glycémie à deux heures de l'HGPO

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition du diabète et des complications dégénératives en France

Tableau 2 : Critères diagnostiques du CFRD

Tableau 3 : Critères diagnostiques des anomalies de la tolérance au glucose par l'HGPO

Tableau 1 article : Comparison of nutritional, metabolic and respiratory parameters in lumacaftor-ivacaftor group at baseline and after 1- year follow up

Tableau 4 : Caractéristiques de base des patients ayant participé à l'étude des MCGs

LISTE DES ABREVIATIONS

ATP : Adénosine triphosphate

CFLD : Cystic Fibrosis Associated Liver Disease

CFRD : Cystic Fibrosis Related Diabetes

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator

CRCM : Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

CVF : capacité vitale forcée

DPP-4 : Dipeptidyl peptidase-4

DT1 et DT2 : Diabète de type 1 et 2

GIP : Glucose-dependent insulintropic peptide

GLP-1 : Glucagon-like peptide-1

HbA1c : l'hémoglobine A1c

HGPO : hyperglycémie orale provoquée

HPOA : ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

ICSI : Injection intracytoplasmique de spermatozoïdes

IMC : Indice de masse corporelle

IRA et IRC : Insuffisance rénale aiguë et chronique

MCG : Mesure continue du glucose

TIR : trypsine immunoréactive

VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

D) INTRODUCTION

1) Epidémiologie de la mucoviscidose

a) Dans le monde

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies héréditaires autosomiques récessives au sein de la population caucasienne une incidence de 1 naissance vivante sur 2500. À l'échelle mondiale, on estime que la mucoviscidose touche entre 70 000 et 100 000 personnes (1). Au sein des pays à population de type européenne la prévalence mais aussi l'incidence de la mucoviscidose à la naissance varient (**figure 1**). Le pourcentage de la population atteint de la mucoviscidose était de 0,013% en Australie, de 0,011% au Canada, de 0.010% en Nouvelle Zélande contre 0.002% en Russie et en Lituanie (2). La prévalence moyenne de la mucoviscidose au sein de l'union Européenne (UE) est de 0,737 pour 10 000 similaires à celle les États-Unis qui est de 0,797 pour 10 000 personnes. Il existe de grandes disparités avec des pays à fortes prévalences, incidences à la naissance comme le Royaume-Uni (1,37/10000 ; 1/2381), l'Irlande (2,98/10000 ; 1/1353) et la Belgique (1,03/10000 ; 1/2850) mais aussi des pays à faibles prévalences, incidences à la naissance comme le Portugal (0,271/10000 ; 1/6000), Chypre (0,335/10000 ; 1/7914) et la Suède (0,403/10000 ; 1/5600) (3). Le même phénomène est observé aux Etats Unis avec des différences d'incidence entre les états de 1/3419 dans le Wisconsin contre 1/2577 en Californie (4).

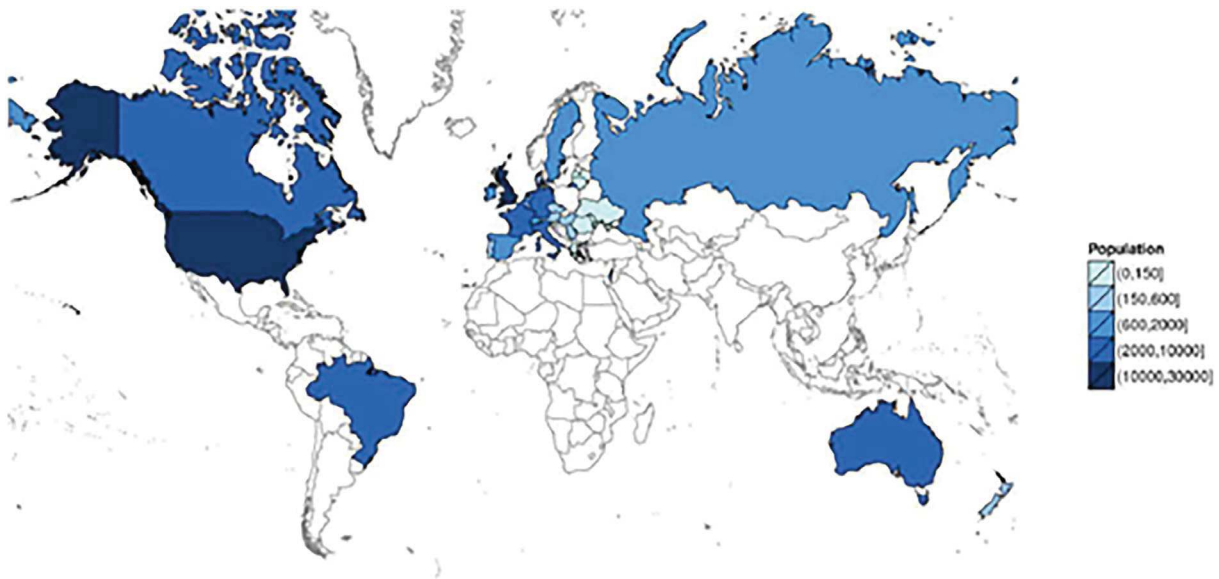


Figure 1. Prévalence de la mucoviscidose dans le monde (5)

Le nombre de patients dans le monde est probablement sous-estimé car il ne prend pas en compte le nombre croissant de patients signalés dans les registres émergents d'Amérique du Sud (Brésil, Argentine) et des pays du Moyen-Orient. Bien que la mucoviscidose semble rare en Asie et en Afrique, il est également probable que les cas de mucoviscidose soient sous-déclarés dans ces régions (6). Dans ces régions où la prévalence de la tuberculose, de la malnutrition ou du virus de l'immunodéficience humaine est élevée et la mortalité infantile élevée, le diagnostic de la mucoviscidose n'est souvent pas envisagé (7).

b) En France

En France on recensait 7114 patients atteints de mucoviscidose en 2017 selon le registre français de la mucoviscidose (8). Avec une incidence à la naissance de 1/4000 (9), 200 enfants naissent chaque année avec la mucoviscidose en France. La répartition géographique des patients est disparate entre les départements métropolitains (**figure 2**), la majorité des malades (plus de 57%) étant concentrée, en premier lieu, sur un arc nord-ouest (régions Nord Pas-de-Calais, Haute et Basse-Normandie, Bretagne, Pays de la Loire), en second lieu, sur un arc est

(régions Lorraine, Alsace, Franche-Comté, Rhône-Alpes, Provence-Alpes-Côte d'Azur) selon le registre français de la mucoviscidose 2009 (10). La prévalence tous âges confondus, en moyenne de 8,4 malades pour 100 000 habitants sur l'ensemble du territoire, présente également de fortes variations selon les départements. Les plus fortes densités sont observées dans le Finistère, l'Ille-et-Vilaine, le Territoire de Belfort, le Var et la Réunion avec 13 malades ou plus pour 100000 habitants dans ces départements selon le registre français de la mucoviscidose 2009 (10). Ces différences peuvent s'expliquer par des socles génétiques locaux mais aussi par l'implantation des lieux de prise en charge des patients, les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM).

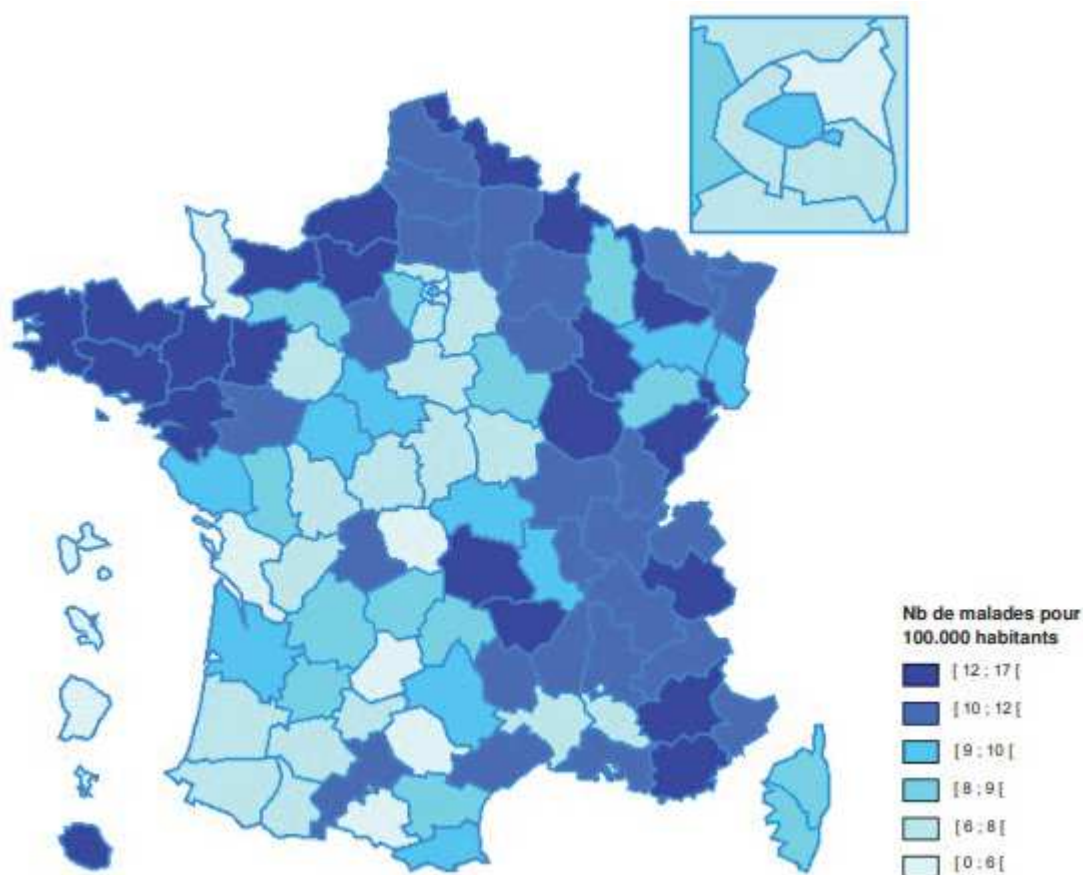


Figure 2. Prévalence de la mucoviscidose par département en France (8)

c) **Esperance de vie**

L'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose a considérablement augmenté ces dernières années, atteignant actuellement près de 50 ans en France. Les prévisions des pays d'Europe occidentale indiquent qu'un accroissement de 50% du nombre total de patients atteints de mucoviscidose entre 2010 et 2025 avec une augmentation de 75% de la population adulte (11). Cette croissance est dû à un plus grand nombre de patients pédiatriques survivant jusqu'à l'âge adulte grâce au dépistage néonatal systématique de la maladie, aux nouvelles thérapies, à la précocité et à l'intensification de la prise en charge pneumologique ainsi que nutritionnelle via les réseaux de coordination avec la mise en place des Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) en 2002.

La mucoviscidose dans les années 1960 était presque exclusivement une maladie pédiatrique avec une survie médiane de moins de 5 ans. En 1990, l'âge médian de la population des États-Unis était de 12,5 ans et 32,7% de la population avait plus de 18 ans. En 2014, ce pourcentage est passé à plus de la moitié des patients américains avec des proportions similaires observées dans le monde (6).

Néanmoins, des différences d'espérance de vie sont observées selon les pays. En effet, une étude de cohorte réalisée entre 2009 et 2013 au Canada (12) rapportait une espérance de vie supérieure de 10 ans au Canada comparativement aux États-Unis. A l'échelle Européenne, une étude analysant les registres nationaux de 35 pays entre 2003 et 2007, retrouvait un âge médian mais aussi une proportion de patients âgés de plus de 40 ans plus élevée dans les pays de l'UE que dans les pays non-membres de l'UE (13). Ces écarts d'espérance de vie s'expliquaient par les différences de prise en charge.

Selon les dernières données du registre français de la mucoviscidose (8), l'effectif des patients enregistré est en hausse régulière avec 6931 patients suivis en 2017 contre 3589 en 2001. La part des patients adultes est également en hausse (**figure 3**) : 55.9 % des patients en 2017 contre 35,4 % en 2001 et 18.7% en 1992. Parmi eux, les patients de 40 ans et plus sont au nombre de 827 soit 11,9% des patients atteints de mucoviscidose contre 2,5 % en 2001. L'âge moyen est passé de 15,2 ans en 2001 à 22,3 ans en 2007 et l'âge médian de 14 à 20,3 ans. Une diminution du taux de mortalité annuelle est observée depuis plus de dix ans passant de 12,3 pour 1000 en 2007 à 8,1 pour 1000 en 2017. L'âge moyen au décès est passé de 23 ans en 2001 à 35 ans en 2017 et l'âge médian au décès de 23 ans à 33,8 ans.

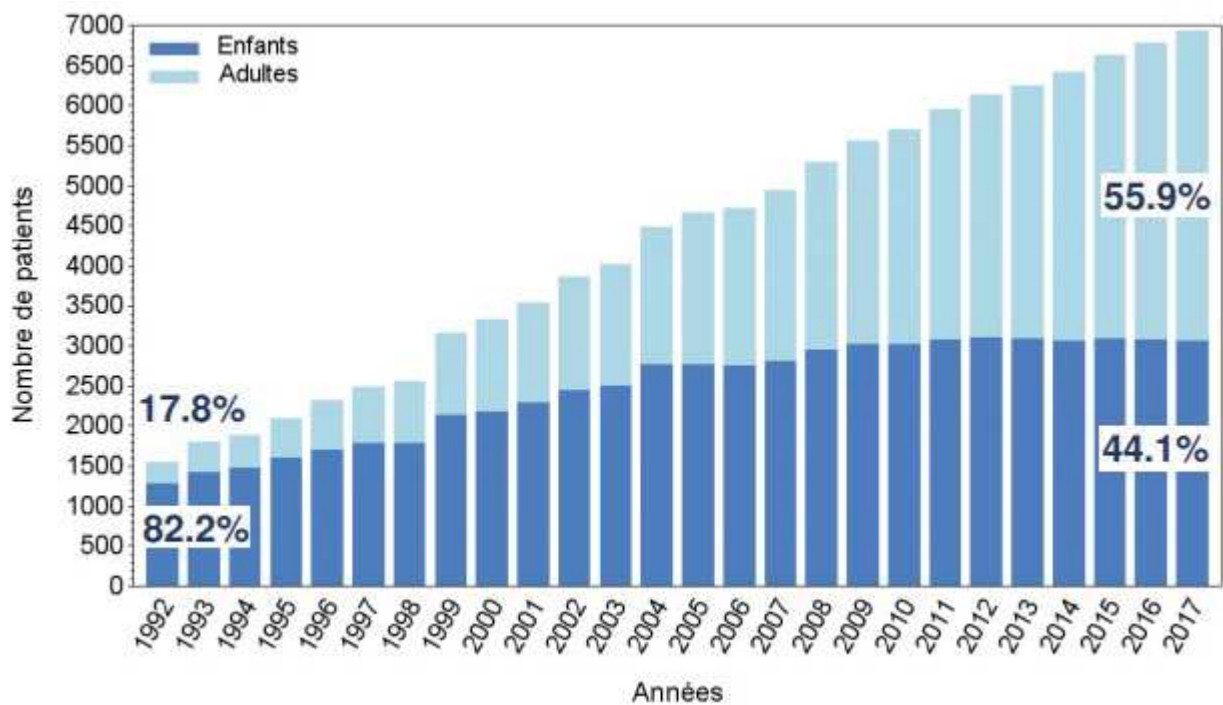


Figure 3. Évolution du nombre de patients en France depuis 1992 (8)

2) Etiologie et physiopathologie de la mucoviscidose

a) Génotype de la mucoviscidose

La mucoviscidose est liée à la mutation du gène codant pour la protéine Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (protéine CFTR). Le gène codant pour cette protéine a été découvert en 1989 (14). Le gène CFTR contient 27 exons codants s'étendant sur 230 kb du Chromosome 7 sur le locus 7q31 et code un ARN messager de 6,5 kb (1). La régulation de son expression selon les stades du développement et les tissus reste encore peu connue.

A ce jour, plus de 2000 mutations du gène CFTR ont été mises en évidence (15), les mutations delta F508, G542X, G551D, N1303K et W1282X sont les mutations les plus répandues avec des disparités de répartition géographique et ethnique.

La mutation W1282X est la mutation la plus fréquente dans la population juive Ashkénaze, la mutation G551D est plus courante dans les populations d'origine celte ainsi que les mutations G542X et N1303k dans les populations du pourtour méditerranéen (16). Ces mutations touchent seulement 1 à 3 % patients atteints de mucoviscidose dans le monde (17).

La mutation delta F508 correspond à la délétion de l'acide aminé phénylalanine en position 508, c'est la mutation la plus fréquente dans la population caucasienne avec aux Etats unis et en Europe une prévalence de 86,4% (4) et de 82,4% (7). La fréquence de la mutation delta F508 est plus élevée en Europe du Nord qu'en Europe du Sud avec par exemple un taux de 83% au Danemark contre 40% à 60% en Espagne, en Italie et en Grèce (7). En France, elle a une prévalence de plus 80% dont 41% à l'état homozygote (8).

Tous types de mutations ont été mis en évidence : mutations non-sens, mutations faux-sens, mutations altérant l'épissage, micro-insertions et micro-délétions décalant le cadre de lecture et remaniements de grande taille de type délétions, insertions, duplications. Les mutations sont

classées en six groupes (**figure 4**) en fonction de l'altération de la synthèse, de la fonction ou de la stabilité de la protéine CFTR (4).

- Les mutations de classe I : absence de synthèse de la protéine CFTR. La prévalence de ces mutations en France avoisine les 10 % et sont le plus souvent de type non-sens. Le remplacement en position 542 d'une Glycine par un autre acide aminé, G542X, est la plus fréquente des mutations de cette classe avec une prévalence de 5,5 %. On retrouve également les mutations W1282X (1,4 %), R553X (1,8 %) et R1162X (0,9 %) (8).

- Les mutations de classe II : anomalies de maturation de la protéine CFTR, altérant son trafic intracellulaire vers la membrane plasmique. La protéine est principalement dégradée dans le protéasome (18). Selon la mutation, la protéine CFTR mature peut-être soit absente, soit présente en quantité réduite dans la membrane apicale (19). Ce sont les mutations les plus fréquentes avec une prévalence avoisinant les 88% (20). La plus fréquente des mutations de ce groupe est la Delta F508 (83.4%), qui est présente en France dans 41,9 % à l'état hétérozygote et dans 41,4 % des cas à l'état homozygote (8).

- Les mutations de classe III : anomalies de régulation de la protéine CFTR. Elles sont souvent localisées dans les domaines de liaison de l'ATP (NBD1 et NBD2). Les gènes mutés codent une protéine CFTR normalement présente sur la membrane cellulaire mais résistante à l'activation par la protéine kinase A, perturbant gravement l'ouverture du canal (19). Ces mutations ont une prévalence de 4 %, la plus fréquente est la mutation G551D (1,7 %) qui code pour un canal CFTR dont la probabilité d'ouverture est 100 fois plus faible que celle du type sauvage (8) (21).

- Les mutations de classe IV : altérations de la conductance du canal membranaire. Leur prévalence est inférieure à 2 %. La protéine est correctement insérée à la membrane et conserve

une activité canal chlore dépendante de l'AMP cyclique mais avec moins d'ions traversant le canal à l'état ouvert (4).

- Les mutations de classe V : diminution de la quantité de transcrits via un défaut d'épissage de l'ARN. Ces mutations conduisent à une quantité réduite de protéines CFTR fonctionnelles à la surface cellulaire (20).

- Les mutations de classe VI : diminution de la stabilité de la protéine CFTR à la membrane cellulaire. La protéine est recyclée prématurément de la membrane apicale pour être dégradée dans les lysosomes (22). Elles sont très rares.

- Depuis l'apparition des traitements ciblant la protéine CFTR, une septième classe a été ajoutée, regroupant les grandes délétions et les mutations de type décalage du cadre de lecture qui ne sont pas accessibles à la pharmacothérapie (7).

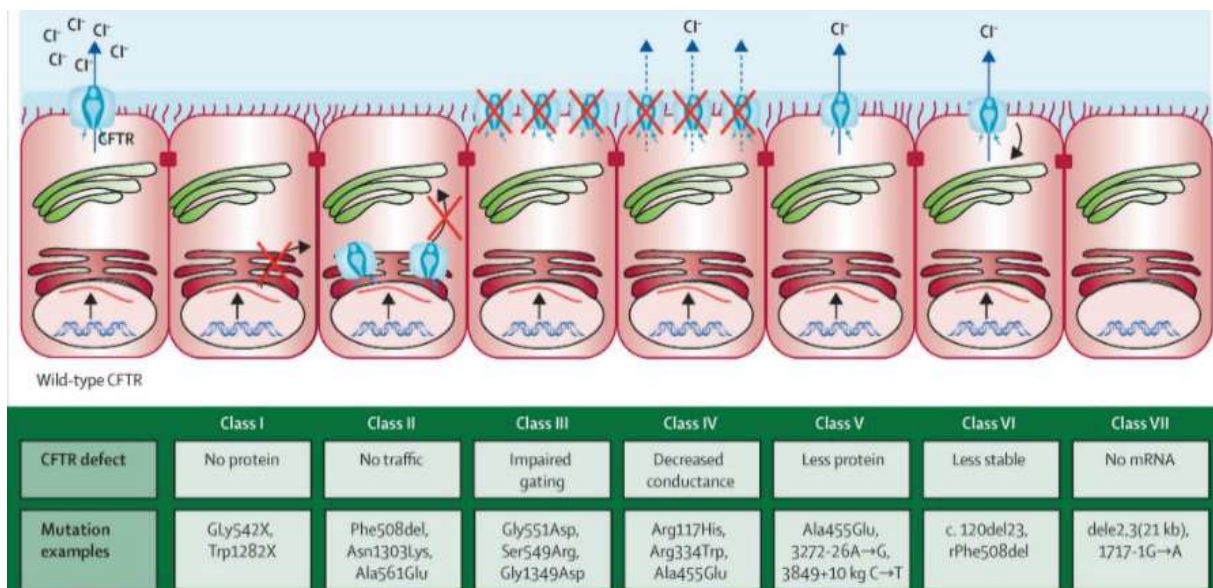


Figure 4. Classification des mutations du gène CFTR (7)

b) Corrélation génotype et phénotype

Les manifestations cliniques et la gravité de la maladie sont variables en fonction du type de mutation du gène CFTR et de son état homozygote ou hétérozygote, mais il existe une assez bonne corrélation génotype – phénotype pour une mutation donnée. La pénétrance est habituellement complète chez les homozygotes porteurs de mutations sévères mais la sévérité de la maladie reste variable avec des formes atténuées sans insuffisance pancréatique ou avec une atteinte respiratoire modérée.

Les patients homozygotes pour les mutations de classe I à III (fonction minimale) présentent un phénotype plus sévère associant une insuffisance pancréatique exocrine, une plus grande fréquence d'iléus méconial, une mortalité précoce, une détérioration de la fonction pulmonaire précoce et sévère, une incidence supérieure de malnutrition et d'insuffisance hépatique (23). Les patients porteurs de ces mutations ont également un risque accru de développer un diabète associé à la mucoviscidose (Cystic Fibrosis Related Diabetes ou CFRD) (24).

La présence de mutation d'une classe IV à VI (mutation de fonction résiduelle) est associée à un début de la maladie plus tardif, une concentration de chlore moindre au test de la sueur, un déclin plus lent de la fonction pulmonaire, un moindre risque d'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa*, une bonne fonction pancréatique, un moindre risque de diabète associé à la mucoviscidose, une espérance de vie supérieure et une charge thérapeutique moins lourde (23). Le phénotype de ces mutations est dominant.

Les patients homozygotes pour la mutation Delta F508 ont un phénotype plus sévère que les patients hétérozygotes pour Delta F508 ou ceux qui présentent d'autres mutations. Du fait de la sévérité de l'atteinte, ces patients homozygotes sont diagnostiqués plus précocement, ont des taux de chlore sudoral plus élevés, présentent plus fréquemment une insuffisance pancréatique et ont une atteinte pulmonaire plus sévère (25).

c) La protéine CFTR

CFTR est une protéine transmembranaire (**figure 5**) de plus de 1 400 acides aminés dont le poids moléculaire est de 168 kD (26). Elle est composée de deux motifs répétés constitués chacun d'un domaine hydrophobe comportant chacun six segments transmembranaires en hélice alpha (membrane-spanning domains, MSD) et d'une importante région hydrophile d'interaction avec les nucléotides (nucleotide-binding domains, NBD) contenant des séquences susceptibles de lier l'adénosine triphosphate (ATP). Ces deux motifs sont reliés par un domaine cytoplasmique de régulation (domaine R) contenant de nombreux résidus chargés et la majorité des sites potentiels de phosphorylation (27). La protéine est N-glycosylée au niveau de la 4ème boucle extracellulaire (MSD2).

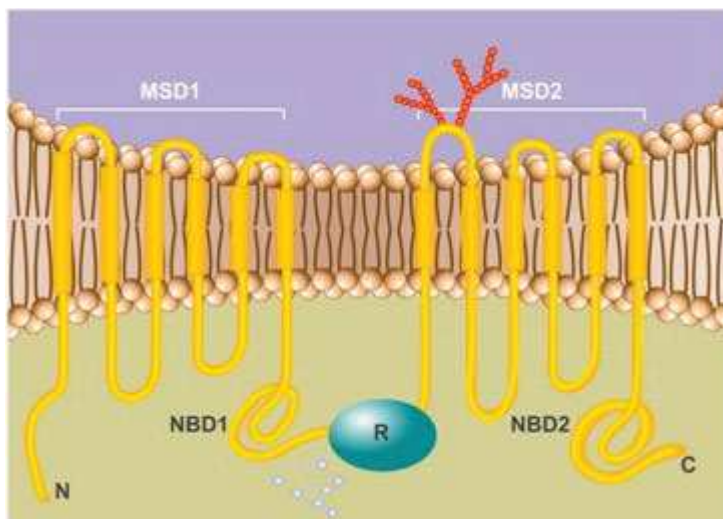


Figure 5. Schéma de la protéine CFTR (7)

La protéine CFTR est un canal anionique présent au pôle apical de certaines cellules épithéliales. Son rôle principal consiste au contrôle des échanges transmembranaires des ions chlorures et bicarbonates selon un gradient électrochimique (15). L'activation du canal dépend de multiples phénomènes de phosphorylation du domaine R et de l'hydrolyse d'une molécule d'ATP. L'hydrolyse du NBD en situation N-terminale permet l'ouverture du canal

transmembranaire sélectif aux ions chlorure. L'hydrolyse de l'ATP sur le domaine NBD C-terminal conduit à sa fermeture.

La protéine CFTR régule d'autres canaux ioniques comme le canal sodique épithélial, le canal chlore à rectification sortante et des canaux potassium à rectification entrante. La protéine CFTR intervient dans des fonctions indépendantes de la régulation des canaux comme la régulation du pH des organelles intracellulaires, la modulation des phénomènes d'exocytose/endocytose, la sécrétion de glycoprotéines, de mucines, le transport de l'ATP, du glutathion et la production de certaines cytokines pro et anti-inflammatoires (28).

La protéine CFTR est retrouvée à la surface des cellules épithéliales bronchiques, des canaux pancréatiques, de la vésicule biliaire, des cryptes de l'intestin, de l'appareil génital et des glandes sudoripares (4), ce qui explique le large spectre des manifestations cliniques de la maladie.

d) Physiopathologie de la mucoviscidose

La dysfonction ou l'altération de la protéine CFTR entraîne une perturbation des transports hydroélectrolytiques à travers de nombreux épithéliums. Les concentrations d'ions de part et d'autre de la membrane cellulaire sont modifiées avec comme conséquence un défaut d'hydratation du mucus, une hyperviscosité des sécrétions épithéliales liée à une réabsorption exagérée de l'eau secondaire à la rétention cellulaire de l'ion chlore altérant la fonction exocrine des différents organes (7).

3) Manifestations cliniques de la mucoviscidose

Le phénotype de la mucoviscidose, notamment celui de la Delta F 508 homozygote, est caractérisé par une maladie pulmonaire (bronchectasie avec infection et inflammation persistantes des voies respiratoires), une insuffisance pancréatique exocrine associée à une

malabsorption des nutriments contribuant à la dénutrition, une croissance altérée, des manifestations hépatobiliaires et une infertilité masculine (29).

a) Comorbidités respiratoires

A ce jour, l'atteinte respiratoire est la principale cause de morbidité et de mortalité dans la mucoviscidose. Au niveau de l'épithélium pulmonaire, l'altération des fonctions de transport ionique de la protéine CFTR est responsable d'une déshydratation du mucus bronchique entraînant une altération de la clairance muco-ciliaire (30). Elle a aussi pour conséquence la diminution du pH du surfactant, inhibant l'activité antimicrobienne endogène de celui-ci. La stase du mucus favorise les infections bactériennes qui deviennent chroniques (31). La réponse inflammatoire neutrophilique à l'infection chronique est également responsable de lésions broncho-pulmonaires. Les symptômes respiratoires évoluent par poussées successives au fil des années, en corrélation avec des infections broncho-pulmonaires répétées.

Les études microbiologiques révèlent une évolution chronologique défavorable 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 plus résistants comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* et *Achromobacter xylosoxidans*. L'infection chronique à ces germes néfastes constitue le problème infectieux majeur et marque un tournant évolutif péjoratif de la maladie (32) (33).

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 (30). Des épisodes de pneumothorax ou d'hémoptysies peuvent également engager le pronostic vital (34).

Les affections rhino-sinusiennes sont fréquentes avec une inflammation et une infection chronique entraînant une sinusite chronique et une polypose nasale (34).

b) Comorbidités extrarespiratoires

Manifestations pancréatiques

Au niveau pancréatique, la lipase et la trypsine sont mal excrétées dans la lumière intestinale à cause de l'obstruction des canaux pancréatiques par le mucus trop visqueux. Ces enzymes altèrent alors le tissu pancréatique qui devient fibreux, entraînant une insuffisance pancréatique exocrine puis endocrine.

L'insuffisance pancréatique exocrine est précoce, souvent présente dès les premiers mois de vie. A l'âge adulte, plus de 90 % des patients présentent une insuffisance pancréatique exocrine (35). Elle est responsable d'un défaut d'absorption des graisses, des protéines et des vitamines liposolubles (A, D, E, K). La malabsorption des graisses entraîne une stéatorrhée et s'accompagne de douleurs abdominales. Ce syndrome de malabsorption aboutit à une dénutrition avec des déficits multiples et provoque un retard de développement staturopondéral de l'enfant, un retard pubertaire, une anémie, des troubles carenciels en vitamines, oligo-éléments et minéraux.

Des pancréatites aiguës récidivantes peuvent être observées chez les patients présentant des mutations CFTR plus légères (mutations de classe IV – VI) avec une fonction pancréatique résiduelle à la suite d'épisodes intermittents d'obstruction canalaire dus à une sécrétion pancréatique semi-visqueuse. Ces épisodes récurrents de pancréatite peuvent entraîner une destruction de la fonction pancréatique résiduelle (34).

L'atteinte du pancréas endocrine est responsable d'un diabète associé à la mucoviscidose, distinct du diabète de type 1 et de type 2 dont la prévalence augmente avec l'âge.

Manifestations hépato biliaires

Les manifestations hépatiques de la mucoviscidose sont diverses et sont dénommées comme le Cystic Fibrosis Associated Liver Disease (CFLD). Le CFLD se développe suite au dysfonctionnement de CFTR entraînant une sécrétion biliaire anormalement visqueuse avec une stagnation biliaire, une obstruction canalaire et une cirrhose hépatique.

Le CFLD peut se traduire par une cholestase néonatale, une élévation des transaminases, une stéatose hépatique, une cirrhose biliaire focale, une cirrhose multilobulaire et une hypertension portale. La cirrhose avec hypertension portale est la principale cause de morbidité et de mortalité par CFLD (36) et est la cause de décès d'origine extra pulmonaire la plus courante chez les personnes atteintes de mucoviscidose.

Manifestations intestinales

Durant la période néonatale les patients peuvent présenter un iléus méconial dont la prévalence est d'environ 10 à 15% (34). Il s'agit d'une occlusion intestinale résultant de l'accumulation de méconium épaissi dans la partie distale de l'iléon et d'une motilité gastro-intestinale anormale. Plus tard, les patients peuvent présenter une constipation chronique, voire des épisodes d'occlusion intestinale secondaires à l'accumulation de matières fécales, en particulier au niveau de la jonction iléo-caecale, appelé syndrome d'obstruction intestinale distale. Un reflux gastro-œsophagien persistant dû à une réduction de la motilité gastrique et de la relaxation du sphincter œsophagien peut être présent avec un risque accru de micro-aspiration du contenu gastrique. La présence de RGO chez les patients est associée à une toux nocturne et à une diminution accrue de la fonction pulmonaire (37).

Manifestations gonadiques

L'atrésie bilatérale des canaux déférents est présente chez plus de 98% des hommes atteints de mucoviscidose (35). L'atrophie ou hypoplasie des voies excrétrices des spermatozoïdes entraîne une azoospermie ou une oligospermie sévère malgré une spermatogenèse normale. A l'aide de techniques telles que l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI), les patients sont désormais en mesure de concevoir des enfants. Cependant, ces couples ont un risque accru d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose, et par conséquent, des tests et des conseils génétiques doivent être fournis.

Chez la femme, la dénutrition est le principal responsable d'un retard pubertaire. La sécrétion du pic de gonadotrophines sériques et de stéroïdes sexuels est également retardée suggérant une maturation tardive du système endocrinien reproducteur. Les femmes atteintes de mucoviscidose sont aussi moins fertiles. Ce trouble est principalement causé par une glaire cervicale imperméable non modifié par le cycle menstruel secondaire au CFTR défectueux du col de l'utérus. Une anovulation due à la dénutrition est suggérée comme une cause secondaire d'infertilité (38).

Manifestation rénale

L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) chez les patients atteints de mucoviscidose est environ 100 fois plus élevé que celui observé dans la population générale (34). Le CFTR étant non fonctionnel, il existe un risque accru de perte de sel et de déshydratation. Cette insuffisance rénale peut également être majoré par iatrogénie comme l'utilisation d'aminosides.

La pathologie lithiasique urinaire est courante chez les personnes atteintes de mucoviscidose. Les facteurs de risque comprennent une hyperoxalurie, une hyperuricosurie, une hypercalciurie, une déplétion en sel, une déshydratation et un faible volume urinaire.

Une néphropathie à IgA peut survenir chez les personnes atteintes de mucoviscidose. Des niveaux accrus d'IgA dus à des infections récurrentes et à une inflammation chronique peuvent se déposer dans glomérule, donnant lieu à une glomérulonéphrite. Comme dans d'autres maladies inflammatoires chroniques, les patients atteints de mucoviscidose peuvent développer une amylose secondaire qui peut entraîner un syndrome néphrotique.

Manifestations ostéoarticulaires

Ostéopénie et ostéoporose sont souvent observées chez les personnes atteintes de mucoviscidose avec une prévalence de 38% et 23% respectivement chez les adultes favorisées par une insuffisance pancréatique, des carences en calcium, en vitamine D, K, un hypogonadisme, une utilisation répétée de corticostéroïdes, un CFRD, des exacerbations pulmonaires récurrentes et une augmentation de la résorption osseuse ostéoclastique (39).

L'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique (HPOA) a une prévalence d'environ 2 à 7% et augmente avec l'âge (40). Il s'agit de douleurs à l'extrémité distale des os longs associées à une périostite. En règle générale, l'HPOA est observée chez les personnes atteintes d'une maladie pulmonaire plus sévère et peut être majorée lors d'une exacerbation pulmonaire.

L'arthropathie liée à la mucoviscidose a une prévalence estimée entre 2 et 8,5% (40). Il s'agit généralement d'épisodes récurrents intermittents de gonflement, de douleur et de raideur articulaire qui évoluent généralement sur une période de 12 à 24 heures. Cela peut impliquer une ou plusieurs articulations. Les patients peuvent présenter une fièvre associée et une éruption cutanée.

c) Comorbidités émergentes dans la mucoviscidose

L'augmentation de l'espérance de vie s'accompagne d'une prévalence accrue des comorbidités liées à la mucoviscidose, mais aussi de nouvelles complications émergentes directement liées au vieillissement de la population.

Les patients atteints de la mucoviscidose ont un risque global de cancer similaire à celui de la population générale. Cependant, il semble y avoir un risque accru de cancers digestifs comme le cancer du côlon, de l'intestin grêle, de l'œsophage, de l'estomac et des voies biliaires. Le risque de développer un cancer du testicule et une leucémie lymphoïde est aussi élevé (41).

La prévalence de l'insuffisance rénale chronique (IRC) augmente avec l'âge. Une étude chez l'adulte a rapporté une prévalence annuelle de l'IRC stade 3 (taux de filtration glomérulaire estimé < 60 ml/min) de 2,3% avec un doublement de la prévalence tous les 10 ans. Les facteurs de risque comprenaient le CFRD, le sexe féminin, une fonction pulmonaire altérée, un épisode d'IRA antérieur, l'homozygotie pour la mutation F508del et la transplantation d'organes. Seulement une minorité de patients atteints de mucoviscidose souffre d'IRC à un stade avancé avec une prévalence de 0,7% et 0,6% pour l'IRC de stade 4 et 5 respectivement (42).

Des données récentes mettent en évidence le développement de la pathologie athéromateuse dans la mucoviscidose avec une majoration des facteurs de risque cardiovasculaire comme le CFRD mais aussi la présence de dyslipidémie dans la population adulte (43). L'augmentation de la rigidité artérielle se produit dans les états inflammatoires indiquant un vieillissement du système vasculaire et constitue un facteur de risque indépendant d'événements cardiovasculaires. L'indice d'augmentation de rigidité artérielle, est élevé chez les patients atteints de mucoviscidose par rapport aux groupes témoins et augmente avec le vieillissement et le CFRD (44). Deux cas ont rapporté une coronaropathie chez des patients atteints de fibrose

kystique (45) (46). Tout cela soutient l'association entre la mucoviscidose et le vieillissement vasculaire prématuré.

Récemment, une étude de dépistage psychologique internationale de plus de 6000 patients atteints de mucoviscidose et de 4000 parents soignants a révélé une prévalence significativement plus élevée de dépression et d'anxiété que dans la population générale (47). Il a également été démontré que la détresse psychologique a un effet négatif sur le suivi, l'observance des thérapies et les hospitalisations. Les lignes directrices d'Europe et d'Amérique du Nord recommandent désormais de dépister la présence de symptômes de dépression et d'anxiété chez les patients de plus de 12 ans et les parents d'enfants à partir du diagnostic jusqu'à 17 ans (48).

4) Dépistage et Diagnostic

a) Néonatal

En France, un dépistage systématique (**figure 6**) de la mucoviscidose chez tous les nouveau-nés est mis en place depuis 2002 (49). Ce dépistage permet une prise en charge nutritionnelle et respiratoire précoce des enfants atteints car il a été démontré que la prise en charge précoce conditionne la morbi-mortalité (50).

Le dépistage consiste en la mesure d'une enzyme pancréatique, la trypsine immunoréactive (TIR) à partir du sang du nouveau-né recueilli sur papier buvard au 3ème jour de vie dans le cadre du test de Guthrie. La TIR est une protéine dont la présence est plus abondante en cas d'anomalie pancréatique pendant la vie fœtale et les premiers mois de vie. Son dosage permet de repérer de 95 à 98 % des nouveau-nés atteints de mucoviscidose. Un taux élevé de TIR supérieur à 65 µg/l est associé à un risque élevé de mucoviscidose. Toutefois, la spécificité insuffisante du dosage de la TIR explique la nécessité d'un couplage avec une analyse

moléculaire. Une étude génétique visant à rechercher les mutations du gène CFTR les plus fréquentes (29 depuis le 01/01/2015) est alors réalisée après consentement parental (8).

Si aucune mutation n'est mise en évidence, on répétera le dosage de TIR à 3 semaines de vie, si celui-ci est négatif l'enfant est considéré comme non malade. Si des mutations du gène sont mises en évidence ou que le dosage de TIR à 3 semaines est à nouveau positif, les enfants sont adressés au Centre de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose (CRCM) pour confirmation ou infirmation du diagnostic par le test de la sueur. Il s'agit d'un dosage du chlore dans la sueur au cours d'une sudation provoquée par ionisation transcutanée. Le test est considéré comme positif lorsque la concentration en ions chlorure sudorale dépasse 60 mmol/l (51). Un test de la sueur positif confirme le diagnostic de mucoviscidose. En cas de test intermédiaire entre 40 et 59 mmol/l, la présence de signes cliniques compatibles (infections pulmonaires répétées, diarrhée chronique, dénutrition, anomalie de la tolérance du glucose) associée à l'étude approfondie du génome permet le diagnostic (52). Si le test de la sueur est négatif et qu'aucune mutation n'a été trouvée, l'enfant n'est pas malade et ne peut transmettre la maladie. Si le test de la sueur est négatif mais qu'une mutation du gène a été trouvée, l'enfant n'est pas malade, mais pourra transmettre le gène altéré à sa descendance.

Le dépistage néonatal implique le dépistage indirect des deux parents porteurs du gène muté, ce qui permet de les informer de leur risque de transmission de la maladie et de la possibilité d'un diagnostic prénatal lors d'une grossesse ultérieure.

Le diagnostic d'un cas de mucoviscidose dans une famille peut mener à la recherche d'une mutation du gène CFTR chez d'autres membres de la famille. Une consultation dans un centre de génétique médicale permettra une évaluation du risque.

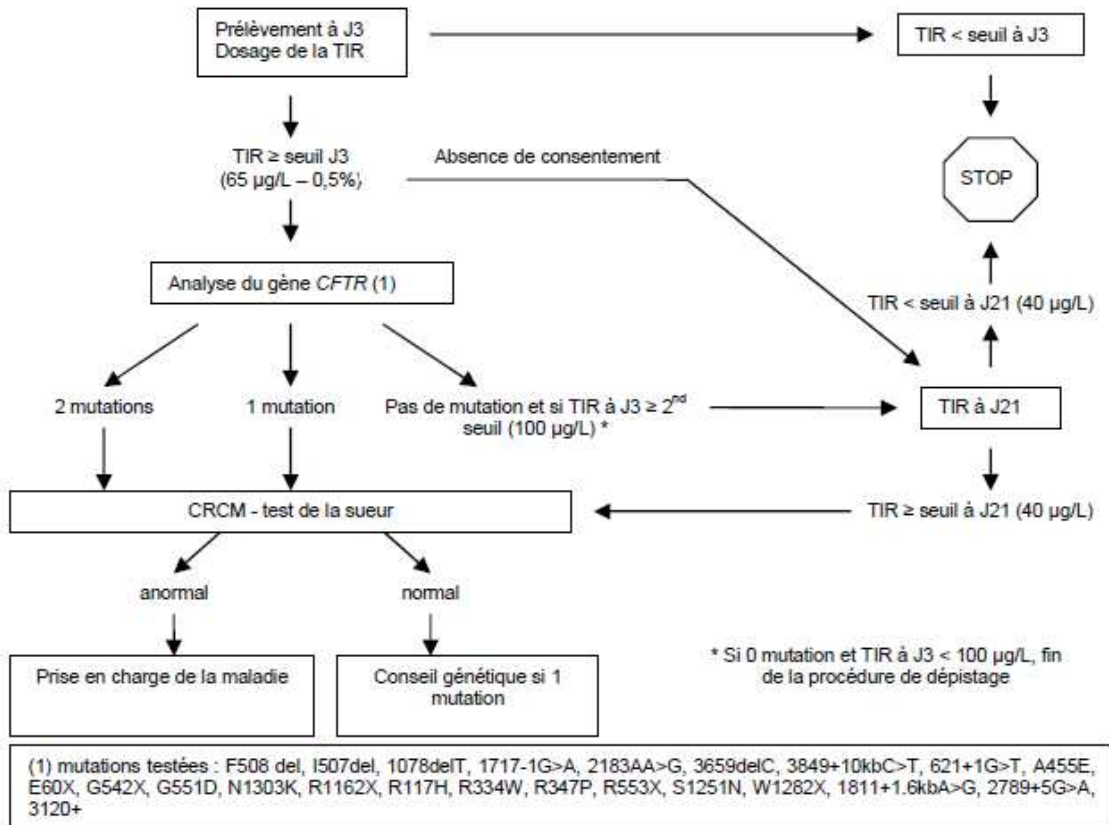


Figure 6 : Algorithme du dépistage de la mucoviscidose (49)

b) Prénatal

Le diagnostic prénatal peut-être effectué en début de grossesse, chez les couples à risque après décision du conseil génétique ou bien devant des signes échographiques évocateurs d'une mucoviscidose comme des anomalies du transit intestinal (intestin hyperéchogène ou aspect de péritonite méconiale). Le diagnostic prénatal est possible par prélèvement des villosités chorales à partir de 12 semaines d'aménorrhée, ou par amniocentèse à partir de 15 semaines d'aménorrhée. L'identification d'un fœtus porteur de la mucoviscidose peut justifier le recours à une interruption médicale de grossesse (49).

c) Préimplantatoire

Un diagnostic préimplantatoire de la mucoviscidose peut être réalisé chez les couples à risque dans le cadre d'une fécondation in vitro, après conseil génétique. Il permet de sélectionner des embryons non atteints de mucoviscidose avant transfert in utero. Cette technique lourde permet d'éviter un diagnostic au cours de la grossesse et le recours à une interruption médicale de grossesse. Il s'agit d'une procédure compliquée, réalisée dans peu de centres et dont le recours est très encadré (49).

d) Epidémiologie du diabète associé à la mucoviscidose (CFRD)

En parallèle de l'augmentation de l'espérance de vie, les patients atteints de mucoviscidose développent progressivement des atteintes extra-pulmonaires en plus de l'atteinte pulmonaire dont le diabète lié à la mucoviscidose (CFRD).

Le CFRD est une complication majeure dont la prévalence a dramatiquement progressé ces dernières années atteignant près de 20 % des patients porteurs de mucoviscidose en France (**tableau 1**). Son incidence augmente avec l'âge avec en 2017 en France près de 30% des patients adultes diabétiques contre 15 % chez les 15 à 19 ans, 8% chez les 10 à 14 ans et 1% chez les enfants de moins de 10 ans.

	Classes d'âge (années)									Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
<i>Effectif total</i>	708	855	952	892	782	778	668	469	827	6931	
Diabète tous types (traité ou non par insuline)	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 1. Répartition du diabète et des complications dégénératives en France (8)

5) Physiopathologie du CFRD

La physiopathologie du diabète lié à la mucoviscidose est complexe et à ce jour n'est pas encore complètement élucidée. Les mécanismes conduisant à son développement sont multifactoriels avec deux composantes structurelle et fonctionnelle résultant à la fois d'une diminution de la masse des cellules β à insuline des îlots de Langerhans mais également de leur dysfonction. L'insulinorésistance ne fait pas partie des mécanismes primaires de la maladie mais est une résultante des infections chroniques et de l'inflammation.

a) Perte de la masse des cellules β des îlots de Langerhans

La protéine CFTR est fortement exprimée dans les cellules épithéliales canalaire du pancréas. Le dysfonctionnement de cette protéine altère la fonction normale des canaux chlore. Il en résulte des sécrétions pancréatiques avec une teneur en eau plus faible et une viscosité plus élevée. La rétention des enzymes protéolytiques des canaux pancréatiques conduit à leur autodigestion, à la formation de kystes, à une fibrose progressive du pancréas associée à une infiltration graisseuse et une accumulation de dépôts amyloïdes dans les îlots de Langerhans. Ceci conduit à une réduction de la densité des îlots de Langerhans comprenant les cellules endocrines β et α et entraîne une diminution de la sécrétion d'insuline et de glucagon. Les îlots restants ont tendance à être isolés, avec des distorsions dans leur apport sanguin et leur relation avec d'autres îlots (**figure 7**).

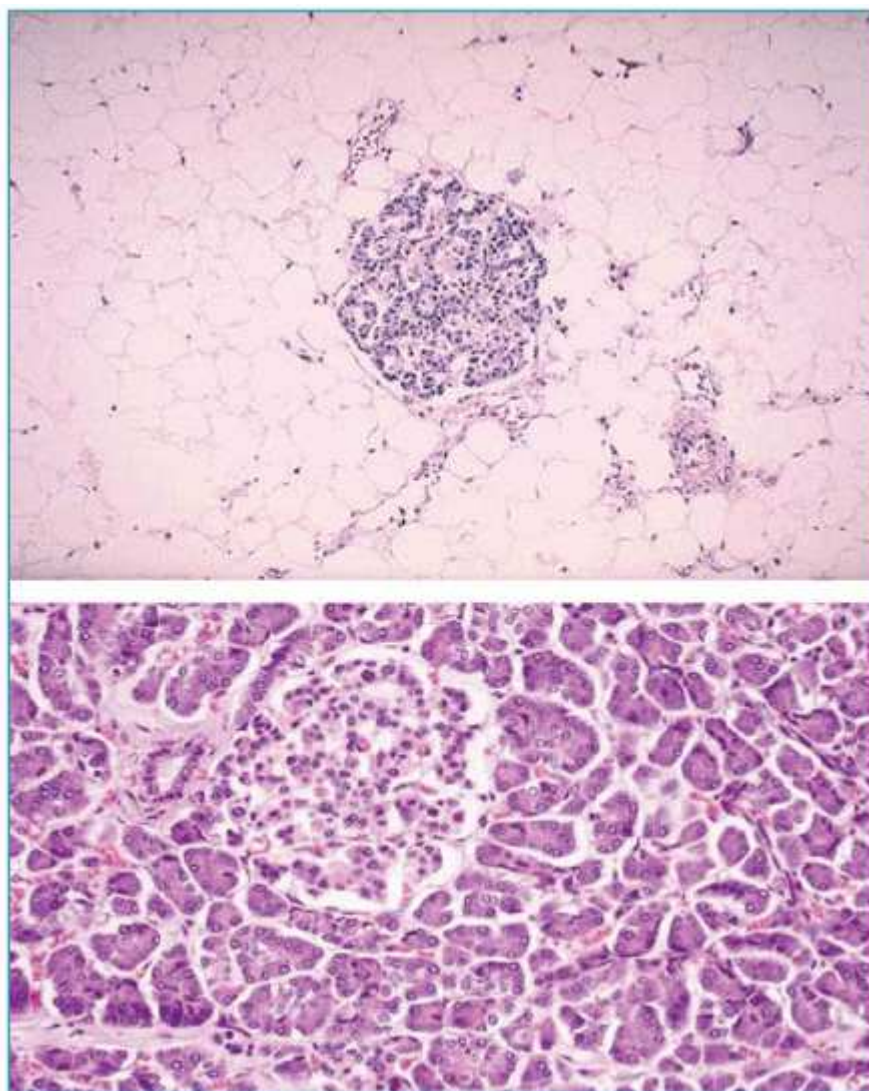


Figure 7 : Aspect anatomo-pathologique d'un îlot de Langerhans du pancréas dans la mucoviscidose (image du haut), comparé à un pancréas normal (image du bas) (53)

Bien que cela entraîne une insulinopénie chez presque tous les patients atteints de mucoviscidose, le degré de fibrose pancréatique n'est pas linéairement corrélé à l'incidence ou à la gravité du diabète. En effet, les patients atteints de CFRD n'ont pas nécessairement plus de fibrose pancréatique que les patients mucoviscidosiques non atteints par le CFRD. Ainsi, ce mécanisme n'est pas le seul impliqué dans la perte des cellules β . Il a été montré chez le jeune enfant mucoviscidosique une composition cellulaire altérée des îlots de Langherans mais aussi une carence précoce et une capacité de croissance altérée des cellules β . Ces changements

existaient indépendamment de l'étendue des lésions exocrines et de la fibrose pancréatique (54). Ces résultats suggéraient qu'une déficience précoce du nombre de cellules β chez les nourrissons atteints de mucoviscidose contribuaient au développement d'une intolérance au glucose et au CFRD.

b) Dysfonction des cellules β

Rôle de la protéine CFTR dans l'insulinosécrétion

L'implication de la protéine CFTR dans l'insulinosécrétion a été étudiée sur des modèles animaux et sur des cellules β pancréatiques humaines et reste controversée.

L'équipe de Hart *et al.* a séquencé l'ARNm de 270 cellules β pancréatiques de 6 donneurs sains et de 4 diabétiques (55). Leurs résultats ont mis en évidence que le transcrite de CFTR était exprimé de façon minimale dans ces cellules. Ils ont également étudié l'expression et la localisation de la protéine dans le pancréas d'un donneur de 3 mois, en immunohistochimie. La protéine CFTR était située dans le pancréas exocrine mais pas dans les cellules endocrines des îlots. Parallèlement, deux modèles murins de délétion du CFTR ont été créés, un modèle « aigu » inductible de délétion du CFTR dans les cellules β et un modèle chronique par excision de l'exon 11 de CFTR. Un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale a ensuite été réalisé et ne montrait pas d'altération de la tolérance par rapport aux contrôles. Ils ont ensuite isolé les îlots pancréatiques de ces deux modèles murins et mesuré la sécrétion insulinique basale et stimulée par le glucose, qui n'était pas significativement différente des contrôles. Cette étude suggérait que le CFRD était causé par la perte des cellules β et l'inflammation des îlots plutôt que par un dysfonctionnement intrinsèque des îlots par mutation de CFTR. En effet, une expression accrue de plusieurs cytokines, chimiokines (IL6, IL1B, CXCL10, TNF- α et IFN- γ) a été mise en évidence au sein d'îlots mucoviscidosiques humains. Les auteurs émettaient

l'hypothèse que les cellules immunitaires des îlots étaient stimulées *in vivo* par la destruction et le remodelage des tissus exocrines pour produire et sécréter des chimiokines, cytokines, connues pour altérer la fonction sécrétoire des îlots.

L'équipe de Sun *et al.* a également étudié la sécrétion d'insuline dans des îlots pancréatiques de furets KO pour le CFTR en présence d'inhibiteurs du CFTR (CFTR-Inh 172) (56). Le CFTR-inh 172 inhibait la sécrétion d'insuline dans les îlots de nouveau-nés furets de phénotype sauvage (WT) en présence de glucose. Le niveau d'inhibition était identique pour les îlots de nouveau-nés furets KO pour le CFTR. Le pourcentage de sécrétion d'insuline par les îlots pancréatiques n'était pas différent entre les îlots WT et KO CFTR, en présence et en l'absence de CFTR-Inh 172. En revanche, la sécrétion totale d'insuline était plus faible avec et sans inhibiteurs dans les îlots KO CFTR par rapport au phénotype sauvage. Ces données suggéraient que le contenu en insuline des îlots KO CFTR était plus bas que dans les îlots WT et qu'il n'était pas affecté par la présence de l'inhibiteur du CFTR. Ainsi, le CFTR-inh172 altérerait la sécrétion d'insuline par les cellules β à travers un mécanisme indépendant du CFTR puisque la présence de cet inhibiteur affectait de manière similaire les îlots WT et les îlots KO CFTR. Par ailleurs, l'expression du CFTR dans le pancréas de nouveau-nés furets WT et KO CFTR par hybridation *in situ* a également été étudiée. On retrouvait une forte expression du CFTR dans le pancréas exocrine, en particulier dans les cellules canalaire du pancréas mais pas dans les cellules β . Cette étude a montré que la libération d'interleukine 6 (IL-6) des îlots mucoviscidosiques était supérieure à celle des îlots de type sauvage et que l'administration d'IL-6 recombinante aux îlots de type sauvage avait pour résultat un phénotype qui était cohérent avec celui de la mucoviscidose. Ainsi, le CFTR n'impacterait pas la sécrétion d'insuline par une action directe sur les cellules β pancréatiques mais via un mécanisme paracrine impliquant des facteurs pro-inflammatoires sécrétés par les cellules exocrines pancréatiques.

Constantinescu *et al.* se sont intéressés au rôle des microparticules dans la sécrétion insulinique en contexte d'infection par *Pseudomonas aeruginosa* (57). Les microparticules sont des fragments microscopiques de membrane plasmique qui sont relarguées par les cellules lorsqu'elles sont soumises à un stress. Des microparticules de cellules pancréatiques exocrines humaines mutées Delf508 (CFPAC-1) et normales (PANC-1) ont été récupérées après traitement par Lipopolysaccharide de *Pseudomonas aeruginosa* et ont été injectées à des cellules endocrines murines RIN-m5F, sécrétant de l'insuline. Il a été montré que la sécrétion insulinique ainsi que l'activité lysosomale étaient significativement diminuées lorsque ces cellules étaient exposées aux microparticules CFPAC-1 comparé aux microparticules PANC-1. Par ailleurs, l'inhibition de la voie NF- κ B était associée à une restauration de la sécrétion insulinique. Ainsi, au cours des infections associées à la mucoviscidose, les microparticules exocrines pourraient contribuer à la dysfonction des cellules endocrines via la voie NF- κ B.

En histologie, Abu-El-Haija *et al.* a montré sur des pancréas de porcs nouveau-nés atteints de mucoviscidose une réponse immunitaire activée avec la présence de cellules immunitaires innées et adaptatives sans inflammation systémique (58) et l'équipe de Maheshwari *et al.* a démontré l'absence de CFTR dans les cellules β issues d'îlots de Langerhans humains isolés(59). Un travail récent détaille l'augmentation des concentrations d'interleukine 1 β (IL-1 β) dans les îlots de patients atteints de mucoviscidose avec et sans diabète, y compris les jeunes enfants de moins de 10 ans (60). IL-1 β est une cytokine pro-inflammatoire connue pour provoquer l'apoptose des cellules β , elle est impliquée à la fois dans le diabète de type 1 et le diabète de type 2, ce qui conforte les résultats des précédentes études sur le fait que CFTR n'affecte pas directement la fonction des cellules β et que le CFRD est médié par des facteurs extrinsèques au compartiment endocrinien pancréatique.

En désaccord avec les résultats précédents, plusieurs études sont en faveur de l'implication du CFTR dans l'activité électrique et l'insulinosécrétion induite par le glucose dans les cellules β . Olivier *et al.* ont évalué la structure et la fonction du pancréas endocrine néonatal chez des furets KO pour le CFTR (61). A la naissance, l'atteinte pancréatique exocrine était modérée et au cours des premiers mois de vie, les auteurs ont montré une perte pancréatique endocrine et exocrine progressive associée à une inflammation pancréatique, une hyperglycémie et une intolérance au glucose. La culture d'îlots pancréatique de furets nouveau-nés a montré une dysrégulation de l'insulinosécrétion dépendante du glucose par rapport aux contrôles, précédant une atteinte pancréatique exocrine significative. Uc *et al.* ont travaillé sur le pancréas endocrine porcine atteint de mucoviscidose et ont évalué sa fonction endocrine par un test de tolérance au glucose intraveineux (62). Les anomalies glycémiques et les défauts de sécrétion d'insuline étaient présents chez les porcs nouveau-nés atteints de mucoviscidose et une hyperglycémie spontanée s'était développée au fil du temps. Les changements fonctionnels dans le pancréas de porcs atteints de mucoviscidose n'étaient pas associés à une diminution de la masse des cellules des îlots ce qui suggère que les anomalies fonctionnelles des îlots, indépendamment de la perte structurelle des îlots, contribuaient à la pathogenèse précoce du CFRD. Ces données suggéraient l'existence d'anomalies précoces dans la régulation de la sécrétion insulinaire dans le pancréas endocrine atteint de mucoviscidose.

Etlund *et al.* ont étudié le rôle du CFTR dans la sécrétion d'insuline à partir d'un autre modèle animal constitué de cellules β pancréatiques de donneurs humains et de souris NMRI (63). CFTR était présent au sein des îlots et la conductance de CFTR dans les cellules humaines et murines était mesurée. L'augmentation de la sécrétion d'insuline induite par l'activation du CFTR par l'AMPc était significativement inhibée lors de l'ajout d'antagonistes du CFTR (GlyH-101 et/ou CFTRinh-172). De même, il était montré une diminution de l'exocytose de l'insuline en présence de ces molécules. Cette étude montrait pour la première fois que le CFTR

avait un rôle au niveau cellulaire, à la fois dans les cellules β humaines et murines en tant que régulateur de la sécrétion d'insuline et de l'exocytose des granules indispensable dans la première étape du relargage de l'insuline. L'effet régulateur prononcé du CFTR sur la sécrétion d'insuline est compatible avec une altération de la sécrétion d'insuline chez les patients atteints de mucoviscidose.

Guo *et al.* ont montré que CFTR était un régulateur de l'activité électrique et de la sécrétion insulinaire dépendante du glucose dans les cellules β pancréatiques (64). Les auteurs ont montré que les courants électriques induits par le glucose, les dépolarisations membranaires, les potentiels d'actions, les oscillations calciques et la sécrétion d'insuline étaient diminuées en présence d'inhibiteurs du CFTR (glyH-101) ou dans les cellules β murines KO pour le gène CFTR ou significativement diminuées dans les cellules mutées Δ elF508 comparé aux souris de phénotype sauvage. Constantinescu *et al.* ont mis en évidence que l'inhibition de CFTR dans les cellules murines de lignée RIN-m5F engendrait une apoptose et une diminution de la sécrétion insulinaire (57).

Rôle protecteur du CFTR envers la cellule β

Les mutations du CFTR peuvent rendre les cellules β plus sensibles au stress oxydant, caractéristique commune à la mucoviscidose et au diabète. Ntimbane *et al.* ont étudié le rôle du CFTR associé au stress oxydant dans la sécrétion insulinaire de la cellule β pancréatique (65). Ils ont inhibé l'expression du gène CFTR sur une lignée de cellules β murines (MIN6) et ont évalué la sécrétion insulinaire en l'absence d'un système pro-oxydant, plus ou moins associé à un antioxydant. La sécrétion insulinaire de ces cellules était significativement diminuée pour les différentes concentrations de glucose par rapport aux cellules contrôles. En présence de pro oxydants, les cellules MIN6 silencieuses pour le CFTR présentaient une diminution de la sécrétion insulinaire, une augmentation du NF- κ B, une apoptose augmentée et une production d'ATP diminuée. Ces effets étaient atténués si on ajoutait un antioxydant. Ces données

suggèrent que la déficience du CFTR associée à des éléments pro-oxydants pourrait contribuer à la dysfonction des cellules exocrines et de la sécrétion insulinaire, expliquant en partie la physiologie du CFRD.

Rôle de la protéine CFTR dans la sécrétion de glucagon

Edlund *et al.* a montré *in vitro* la présence de protéine CFTR fonctionnelle dans les cellules α des îlots de Langerhans et suggéra qu'elle soit impliquée dans la régulation de la sécrétion de glucagon (66). Le CFRD serait associé à une altération du contrôle inhibiteur de la sécrétion de glucagon lors d'un épisode hyperglycémiant.

Huang *et al.* a confirmé l'importance de l'activation du canal CFTR lors d'un pic hyperglycémique dans l'inhibition de la libération de glucagon mais aussi l'incapacité des îlots de souris DF508 d'empêcher la libération de glucagon (67). Ce phénomène pouvait expliquer les hyperglycémies postprandiales observées chez les patients CFRD par une absence de rétrocontrôle négatif de la sécrétion de glucagon. L'insuline peut également exercer un effet inhibiteur sur la libération de glucagon ; un défaut de sécrétion d'insuline dû à un CFTR défectueux peut contribuer à l'altération de l'inhibition du glucagon renforçant l'intolérance au glucose.

Diminution de l'effet incrétine

Il a également été montré que le déficit insulino-sécrétoire n'était pas uniquement la conséquence d'une destruction anatomique d'îlots mais s'expliquait également par une diminution de l'effet incrétine en relation avec l'insuffisance pancréatique exocrine et une majoration du stress oxydant intra-insulaire. Le glucose-dépendent insulino-tropique peptide (GIP) et le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) sont des hormones intestinales libérées en réponse à l'ingestion de nutriments, en particulier de glucides. Ils ont plusieurs effets biologiques

importants, notamment la libération d'insuline, l'inhibition du glucagon et de la somatostatine, le maintien de la masse des cellules β , un ralentissement de la vidange gastrique et un effet anorexigène (68). En effet, les patients atteints de mucoviscidose ont une sécrétion postprandiale altérée de GLP-1 et de GIP, une vidange gastrique rapide et une hyperglycémie postprandiale marquée qui sont améliorées avec la substitution enzymatique pancréatique (69). Une étude récente a montré chez des sujets âgés de 10 à 25 ans atteints de mucoviscidose avec insuffisance pancréatique exocrine et intolérance au glucose, une amélioration des glycémies post-prandiales après un traitement par Exenatide, un agoniste du GLP-1 (70).

c) Insulinorésistance

Les patients atteints de mucoviscidose présentent de nombreux facteurs favorisant l'insulinorésistance comme l'inflammation chronique, les épisodes infectieux répétés, l'utilisation de traitements par corticoïdes. Cependant, les résultats des études portant sur l'insulinorésistance dans la mucoviscidose sont contradictoires. Certaines études rapportent une augmentation de l'insulinorésistance (71) (72), tandis que d'autres rapportent l'absence d'insulinorésistance (73) (74) voire même une insulinosensibilité accrue (75). Ces résultats discordants peuvent s'expliquer par le petit nombre de patients inclus dans les études, par des méthodes d'estimation de la résistance à l'insuline différentes et par des degrés de sévérité de la maladie différents. Dans l'ensemble, les données suggèrent que la sensibilité à l'insuline est préservée chez les patients atteints de mucoviscidose indemnes de diabète, mais qu'une résistance à l'insuline modeste est présente chez les patients atteints de CFRD (76).

La résistance à l'insuline pourrait résulter d'une diminution de l'absorption du glucose par les muscles. Hardin *et al.* 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) (77). 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. 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 musculaire de la mucoviscidose sur l'insulinorésistance (78) a montré un bénéfice de l'exercice physique sur le contrôle glycémique des patients présentant une anomalie de la tolérance au glucose. Dans le groupe pratiquant l'exercice physique, après 12 semaines la glycémie à 2h du test d'hyperglycémie orale provoquée (HGPO) était significativement améliorée ($-2,34 \pm 1,26$ mmol/L, $P < 0,007$, IC = 99,22%) avec une réduction de 17,2% ($p < 0,05$) de l'excursion globale de glucose mesurée par l'aire sous la courbe par rapport au groupe témoin. Il n'y avait pas eu de changement significatif dans les niveaux d'insuline plasmatique mais la sensibilité à l'insuline (insulin sensitivity index ou ISI) était augmentée dans le groupe pratiquant l'exercice ($+0,016$, $P < 0,05$), alors qu'aucun changement n'a été observé dans le groupe témoin.

En 2019, une étude évaluant l'impact de l'atteinte hépatique (79) de la mucoviscidose sur l'insulinorésistance montrait pour la première fois que les adultes de sexe masculin atteints de mucoviscidose non CFRD et dont le taux d'ALAT (biomarqueur des lésions hépatiques) était plus élevé présentaient une fréquence accrue d'intolérance au glucose et une sensibilité à l'insuline plus faible, soutenant des similitudes entre le développement de CFRD et du diabète de type 2.

Une autre étude a évalué l'impact du vieillissement de la population sur l'évolution de l'insulinorésistance chez les patients atteints de mucoviscidose (80). 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 ont 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 suggéraient donc une augmentation de l'insulinorésistance avec l'âge dans le diabète de la mucoviscidose.

Dans une étude portant sur 187 patients atteints de mucoviscidose âgés de plus de 8 ans non diabétiques, Battezzati *et al.* ont étudié les différences liées à l'âge et au sexe concernant la tolérance au glucose, la sensibilité et la sécrétion d'insuline via l'évaluation de la glycémie veineuse, de l'insulinémie et du peptide-c plasmatique après un test d'hyperglycémie orale provoquée (HGPO) (81). Il n'y avait pas d'augmentation de l'insulinorésistance avec l'âge mais un défaut de sensibilité des cellules β au glucose associé à une augmentation de la clairance de l'insuline, contribuant à la détérioration de la tolérance au glucose.

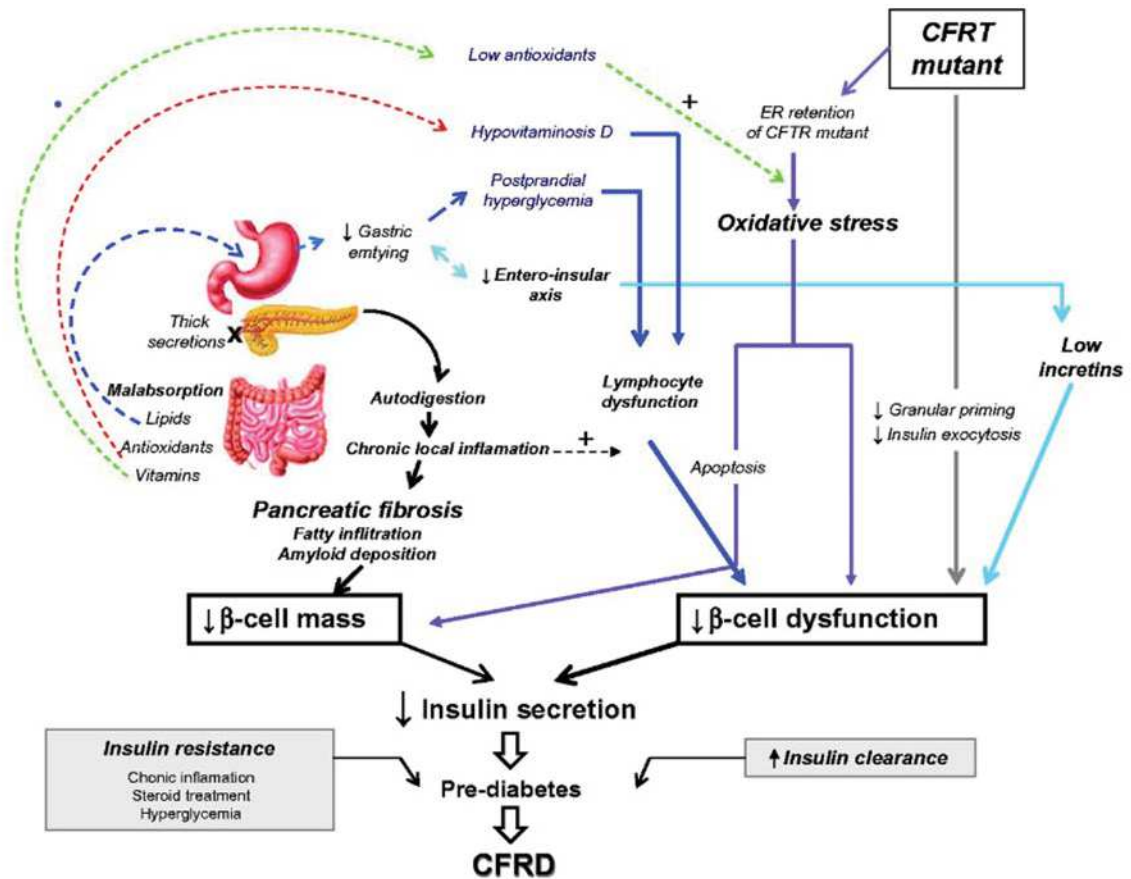


Figure 8 : Physiopathologie du diabète de la mucoviscidose (24)

d) Facteurs prédisposant au diabète de la mucoviscidose

Bien que le CFRD soit cliniquement différent du diabète de type 2, il peut y avoir des associations génétiques communes. Dans une étude cas-témoins, 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 (82). La présence d'un DT2 chez un apparenté au 1er degré ou chez 2 apparentés au 2ème 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 nucléotidique du gène TCF7L2 (Transcription Factor 7-Like 2) 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. Dans une autre étude portant sur le génome de 3 059 personnes atteintes de mucoviscidose dont 644 avec un CFRD, Blackman *et al.* ont montré une association significative du CFRD avec des variants nucléotidiques des gènes CDKN2A/B (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A/B), CDKAL1 (CDK5 Regulatory Subunit Associated Protein 1 Like 1) et IGF2BP2 (Insulin Like Growth Factor 2 mRNA Binding Protein 2) (83). Les variants nucléotidiques de ces trois loci sont des allèles de sensibilité connus pour le diabète de type 2. Ces trois loci et TCF7L2 portent donc à quatre le nombre de facteurs de risque génétiques identifiés à ce jour partagés entre le diabète de type 2 et le CFRD.

6) Clinique du CFRD

La survenue du diabète associé à la mucoviscidose est en général insidieuse et la plupart des patients ne présentent aucun symptôme clinique évident au moment du diagnostic (84). La polyuro-polydipsie est souvent tardive et du fait de la destruction conjointe des cellules à glucagon, l'acidocétose est très rare. Un déclin chronique de la fonction pulmonaire peut être le premier signe de CFRD. L'incapacité à maintenir ou à prendre du poids malgré une nutrition adéquate peut également être un signe précurseur de CFRD. Dans la population pédiatrique un ralentissement de la courbe staturo-pondérale précède généralement de plusieurs années le diagnostic de CFRD. La surveillance des courbes de croissance et de poids est cruciale chez les enfants atteints de mucoviscidose car l'IMC peut rester longtemps normal en raison d'une diminution parallèle du poids et de la taille.

Ceci justifie la réalisation d'un dépistage systématique du diabète à partir de l'âge de 10 ans (85). 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.

7) Conséquences du diabète lié à la mucoviscidose

a) Mortalité

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

Dans une étude rétrospective de 2010, Chamnan *et al.* ont étudié les taux de mortalité de 5892 patients inclus dans le registre anglais de la mucoviscidose, entre 1996 et 2005 (86). La mortalité était supérieure chez les patients atteints de CFRD (4.2 pour 100 patient-années, contre 1.5 chez les patients ne présentant pas de CFRD). Cet excès de mortalité était observé dans tous les groupes d'âges. Une étude longitudinale a été menée par Adler *et al.* avec un suivi de 2 ans, sur 520 patients du même registres porteurs de CFRD (87). Les patients qui décédaient au cours du suivi avaient une HbA1C supérieure (valeur médiane à 7.3%) aux autres patients (valeur médiane à 6.7%). L'hyperglycémie triplait le risque de décès chez les patients porteurs de CFRD.

Dans une étude rétrospective de 2005 Mila *et al.* ont analysé les données cliniques de 123 patients atteints de CFRD suivis au centre de la mucoviscidose du Minnesota entre 1987 et 2002 (88). Ils ont observé que les sujets féminins atteints de CFRD avaient un pronostic moins bon, malgré un diagnostic précoce et un traitement adapté du diabète. L'étiologie de cette différence de sexe n'est pas claire mais pourrait impliquer les influences combinées des hormones

féminines et du diabète sur la promotion d'un état pro-inflammatoire ou pourrait être liée à un manque relatif d'androgènes pour contrer les effets cataboliques de la carence en insuline.

Une étude plus récente, menée par Lewis *et al.* entre 2008 et 2012, 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'expliquait en partie par l'impact défavorable du diabète sur la fonction pulmonaire (89).

b) Impact sur la fonction pulmonaire

Le CFRD a un impact défavorable sur la fonction pulmonaire

Kerem *et al.* ont analysé les données spirométriques de 14 732 patients inclus dans le registre européen de la mucoviscidose à la recherche de facteurs de risque indépendants d'atteinte pulmonaire sévère, définie dans l'étude par un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) inférieur à 40 % de la théorique. Chez les patients atteints de CFRD, le risque relatif était de 1.8 [IC95% 1,6-2,2] par rapport à la population non diabétique (90).

Dans une étude prospective, Milla *et al.* ont suivi pendant 4 ans 152 patients initialement non CFRD (91). A l'issue des 4 ans, les patients ont été classés en trois groupes : tolérance glycémique normale, intolérance au glucose, CFRD sans hyperglycémie à jeun. Tous les patients présentaient après 4 ans un déclin du VEMS et de la capacité vitale forcée (CVF). Cependant, les patients qui présentait le déclin le plus important étaient ceux du groupe CFRD sans hyperglycémie à jeun.

Lavie *et al.* ont étudié l'impact de l'intolérance au glucose sur le VEMS (92). Une épreuve d'HGPO était réalisée chez 55 patients atteints de mucoviscidose. Parmi eux, 38 patients avaient une tolérance glucidique normale, 13 avaient une intolérance au glucose et 4 patients

ont été nouvellement diagnostiqués comme ayant un CFRD. Comparé au groupe avec une tolérance glucidique normale, le VEMS des patients intolérants au glucose était significativement plus bas ($57 \pm 19\%$ vs $74 \pm 21\%$).

Koch *et al.* ont analysé les données de 7566 patients du registre européen de la mucoviscidose avec une stratification en six groupes d'âge (93). La présence de CFRD était associée à une fonction respiratoire détériorée. A titre d'exemple dans le groupe des plus de 30 ans, la valeur moyenne du VEMS était de 53% dans le sous-groupe non diabétique contre 44% dans le groupe diabétique.

A Strasbourg, Leclercq *et al.* ont évalué à l'aide de la mesure continue du glucose (MCG) le profil glycémique de patients atteints de mucoviscidose, âgés d'au moins 10 ans et ayant des résultats de dépistage par le test d'HGPO normaux ($<140\text{mg/dl}$). Ils ont montré qu'il existait déjà à un stade précoce des anomalies de la glycémie malgré des HGPO normales (94). Deux groupes ont été identifiés en fonction de la valeur maximale du glucose à la MCG (groupe 1 $< 200\text{mg/dl}$ et groupe 2 $\geq 200\text{mg/dl}$). Les patients du groupe 2 présentaient une altération significative de la fonction pulmonaire avec un VEMS à $68,2 \pm 25,6\%$ contre $87,3 \pm 17\%$ ($p = 0,01$) pour le groupe 1 et une CVF à $86,1\% \pm 19,4\%$ contre $99,3\% \pm 13,4\%$ ($p = 0,021$), ainsi qu'un taux de colonisation plus élevé par *Pseudomonas aeruginosa* à $83,3\%$ contre 44% ($p = 0,024$).

Une étude de cohorte prospective a été menée auprès de 446 patients sur 3 ans au Canada (95). La prévalence du diabète était plus importante parmi les patients qui présentaient des exacerbations fréquentes ($>2/\text{an}$), l'hyperglycémie aiguë induisant une dysfonction des polynucléaires neutrophiles, favorisant la survenue d'infections bactériennes. Dans une étude prospective Brennan *et al.* ont montré que chez les personnes atteintes de mucoviscidose, les taux de glucose dans les sécrétions des voies respiratoires deviennent élevés dès un seuil de glycémie supérieur à 144 mg/dl et ces sécrétions riches en glucose sont associées à la croissance

de pathogènes tel que *Staphylococcus aureus* ($p=0.006$) et *Pseudomonas aeruginosa* ($p=0.039$) (96).

c) Impact sur le statut nutritionnel

Un mauvais état nutritionnel est associé à des résultats indésirables dans la mucoviscidose tels qu'une diminution accrue de la fonction pulmonaire, une altération de la fonction musculaire pulmonaire et une diminution de la tolérance à l'exercice. L'état nutritionnel est associé depuis longtemps à la survie et une amélioration ou une stabilisation de la fonction pulmonaire a été observée chez des patients dont l'état nutritionnel s'améliore (97). L'impact du CFRD sur le statut nutritionnel est défavorable et a largement été étudié.

Dans une étude transversale portant sur 7566 patients atteints de mucoviscidose, Koch *et al.* ont montré que l'IMC et le poids étaient significativement plus bas chez les patients diabétiques par rapport aux non diabétiques (93). A partir du registre de la société européenne de la mucoviscidose, Marshall *et al.* ont montré que les personnes atteintes de CFRD avaient des percentiles moyens de poids pour l'âge significativement inférieurs mais aussi des IMC inférieurs à ceux des patients non diabétiques (98). Dans une étude prospective White *et al.* ont constaté que les patients atteints de CFRD qui n'avaient pas terminé leur croissance avaient des percentiles d'IMC inférieurs de 5 à 11% à ceux des témoins alors qu'il n'y avait pas de différence d'IMC chez les adultes, suggérant que l'effet négatif du CFRD sur l'état nutritionnel pourrait être plus prononcé chez les enfants et les adolescents (99).

Dans une étude rétrospective anglaise portant sur 600 enfants atteints de mucoviscidose, Cheung *et al.* ont montré qu'en plus d'altérer la prise de poids, le CFRD entraînait des retards de croissance plus importants (100). Dans une étude prospective portant sur les adolescents atteints de mucoviscidose, Bizzarri *et al.* ont montré que les patients atteints de CFRD avaient

une taille finale significativement plus faible que les patients normotolérants au glucose (score de déviation standard : CFRD $-1,61 \pm 1,12$ vs normotolérants : $-0,61 \pm 1,15$; $p = .003$) (101).

Une baisse lente de l'IMC, du poids, de la croissance et de la fonction pulmonaire débutant avant même le diagnostic de CFRD a été mise en évidence par de nombreuses études.

Dans une étude cas témoin rétrospective Rolon *et al.* ont constaté l'apparition d'un déclin nutritionnel avec une baisse significative de l'IMC 6 mois avant le diagnostic de CFRD (102).

Dans une autre étude rétrospective, on constatait un déclin de l'IMC débutant 4 ans avant le diagnostic de CFRD (103). Ces résultats ont été confirmés dans une étude prospective sur 55 patients atteints de mucoviscidose. Lavie *et al.* ont montré que les patients intolérants au glucose avaient un IMC significativement plus bas que les patients normotolérants au glucose (-1.1 ± 0.8 DS contre 0.1 ± 1.1 DS) (92). De même l'albuminémie était significativement plus basse (3.9 ± 0.3 g/dl contre 4.3 ± 0.2 g/dl).

Dans une étude chez les patients atteints de mucoviscidose non CFRD, Hameed *et al.* ont constaté qu'une baisse du poids au cours de l'année précédant le diagnostic de CFRD était associée à une glycémie plus élevée lors des tests de tolérance au glucose par voie orale et à un pourcentage plus élevé de temps passé avec des niveaux de glucose supérieurs à 140 mg/dl en mesure continue du glucose (104). Dans une autre étude, 115 patients avec une tolérance glucidique normale ont été inclus et divisés en 4 quartiles selon la sécrétion d'insuline et de C peptide à T0 de l'HGPO. Comparés aux patients du 4ème quartile, les patients du 1er quartile avaient un IMC et un poids significativement inférieur. La fonction respiratoire était également significativement impactée par une sécrétion en insuline basse (105). Ce déclin nutritionnel insidieux serait lié aux effets cataboliques de la carence en insuline plutôt qu'à un effet de l'hyperglycémie (106).

d) Complications micro et macro vasculaires

D'après les données du registre 2017 de la mucoviscidose, 4 % des patients présentaient à l'âge adulte des complications du diabète.

i) Complications microvasculaires

Bien qu'elles ne soient pas aussi fréquemment observées que dans les autres types de diabète ni aussi graves, les complications microvasculaires peuvent survenir dans le CFRD.

Une étude rétrospective galloise a rapporté une prévalence de rétinopathie chez les sujets atteints de CFRD allant jusqu'à 42% (107). Une étude américaine prospective de plus de dix ans portant sur 775 patients atteints de mucoviscidose dont 285 atteints de CFRD (108) a montré que les sujets atteints de CFRD avec une hyperglycémie à jeun ou un diabète évoluant depuis au moins 10 ans, avaient une microalbuminurie dans 14% des cas et une rétinopathie dans 16% des cas. Une neuropathie autonome et une gastroparésie ont été rapportées chez 52% des patients et des anomalies somatiques (diminution de la sensation ou vitesse de conduction nerveuse lente) chez 22% des patients atteints de CFRD.

Van Den Berg *et al.* ont apparié 79 patients atteints de CFRD avec 79 patients atteints de diabète de type 1 selon le sexe, l'âge et la durée de l'insulinothérapie (109). La prévalence de rétinopathie, neuropathie périphérique, néphropathie et microalbuminurie a été évaluée. Les deux groupes présentaient la même prévalence de complications microvasculaires (29%). Les patients CFRD ont montré plus de microalbuminurie (21% contre 4,1% ; $p = 0,003$), tandis que la rétinopathie était plus fréquente chez les patients atteints de diabète de type 1 (24% contre 10% ; $p = 0,044$). Les prévalences de neuropathie périphérique et de néphropathie étaient similaires. Une autre étude épidémiologique (110) a comparé la survenue de complications dégénératives du diabète chez 400 patients avec un diabète secondaire de la mucoviscidose, 32 409 patients DT1 et 185 626 patients DT2. Les 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 de la greffe). Néanmoins, on compte très peu de cas de néphropathie diabétique au stade d'insuffisance rénale dans la mucoviscidose (111).

Le dépistage des complications microvasculaires est actuellement recommandé annuellement dès 5 ans après que le diagnostic de CFRD a été établi ou si dès qu'une hyperglycémie à jeun est documentée si toutefois la date exacte du diagnostic de CFRD n'est pas connue (111).

ii) Complications macro vasculaires

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

L'hypertriglycémie semble être courante dans la mucoviscidose tandis que les concentrations de cholestérol sont généralement plus faibles. L'hypertriglycémie peut être liée à une inflammation chronique ou à un déséquilibre alimentaire en macronutriments avec une absorption excessive de glucides simples par rapport à l'absorption des graisses. Il n'est pas certain qu'il soit associé à un risque de maladie cardiovasculaire dans cette population (112). Dans une étude de cohorte canadienne sur 210 sujets atteints de mucoviscidose, l'hypertriglycémie avait une prévalence de 9,5% (113). Les niveaux élevés de triglycides étaient associés à une résistance à l'insuline ($p < 0,05$) et à une intolérance au glucose ($p < 0,05$).

Il n'y a eu que quelques rapports de maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de CFRD, aucun associé à la mort (46) (45).

Un profil lipidique annuel est actuellement recommandé pour les patients atteints de CFRD et d'insuffisance pancréatique exocrine ou en cas d'antécédents d'obésité, d'antécédents familiaux de coronaropathie ou de traitement immunosuppresseur à la suite d'une transplantation (111). Les patients atteints de CFRD doivent faire mesurer leur tension artérielle lors de leur visite de routine, l'objectif est une pression artérielle systolique ≤ 130 mmHg et une pression artérielle diastolique ≤ 80 mm Hg, ou <90e centile pour l'âge et le sexe des patients pédiatriques (114).

8) Modalités diagnostiques du CFRD

Des lignes directrices consensuelles ont été élaborées dans le cadre d'un effort combiné de la U.S. Cystic Fibrosis Foundation (CFF), de l'American Diabetes Association (ADA) et de la Pediatric Endocrine Society. La International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes a des directives similaires. Le diagnostic de diabète dans la mucoviscidose est établi en utilisant les mêmes critères que dans les autres formes de diabète comprenant une réponse diabétique au test d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO), une hyperglycémie à jeun, une élévation de l'hémoglobine A1c (HbA1c) ou une élévation aléatoire du glucose en présence de symptômes classiques du diabète (**tableau 2**).

Test diagnostique	Critères diagnostiques
Glycémie aléatoire	≥ 200 mg/dl + symptômes (polyurie et polydipsie) Nutrition entérale : ≥ 200 mg/dl pendant ou après l'alimentation sur deux jours distincts
HGPO 2 heures	≥ 200 mg/dl
Glycémie à jeun	≥ 126 mg/dl
HbA1c	$\geq 6,5\%$

Tableau 2. Critères diagnostiques du CFRD (115)

Le diagnostic de CFRD peut également être posé lors d'une maladie aiguë en cas d'élévation persistante de la glycémie. L'hyperglycémie transitoire au début de la maladie disparaît souvent rapidement après le début du traitement, ce qui n'est pas considéré comme du diabète. L'hyperglycémie qui persiste au-delà de 48 heures de traitement pour une maladie aiguë justifie un diagnostic de CFRD car elle a tendance à se résorber lentement et à réapparaître avec des épisodes ultérieurs de maladie aiguë et parce que le diabète diagnostiqué à ce moment est associé à une morbidité et une mortalité accrue (116). Dans ce cas, le diagnostic de CFRD est posé si la glycémie plasmatique à jeun est ≥ 126 mg/dl ou la glycémie postprandiale est ≥ 200 mg/dl (85).

Les patients atteints de mucoviscidose ont généralement besoin d'une nutrition entérale pour maintenir leur poids. Dans ces cas, le diagnostic de CFRD peut être posé lorsque les taux de glucose plasmatique dépassent 200 mg / dl pendant ou après passage de l'alimentation entérale sur deux jours distincts (111). Le dépistage initial de l'hyperglycémie peut être effectué à domicile par autosurveillance de la glycémie, mais des niveaux élevés doivent être confirmés par des mesures de laboratoire avant qu'un diagnostic de diabète ne puisse être posé.

a) L'hyperglycémie provoquée par voie orale

Il est recommandé de dépister le diabète associé à la mucoviscidose chaque année à partir de l'âge de 10 ans. L'examen de référence pour le diagnostic est la glycémie à deux heures de l'HGPO (85). Il s'agit d'un test standardisé, consistant en la prise de 1,75 g/kg de poids corporel de dextrose (maximum 75 g) avec des mesures de la glycémie, de l'insulinémie et du peptide C plasmatique à 0, 60 et 120 minutes. 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.

Une valeur supérieure à 200mg/dl à deux heures de l'HGPO confirme le diagnostic de CFRD. Ce test permet également de dépister les patients intolérants au glucose qui présentent une glycémie à jeun inférieure à 126 mg/dl et une glycémie à deux heures de l'HGPO entre 140 et 200 mg/dl (**tableau 3**).

Glycémie à jeun	Glycémie à deux heures HGPO	Diagnostic
< 110 mg/dl	< 140 mg/dl	Tolérance au glucose normale
< 126 mg/dl	> 140 mg/dl et < 200 mg/dl	Intolérance au glucose
<110 mg/dl	> 200 mg/dl	CFRD sans hyperglycémie à jeun
<126 mg/dl	> 200 mg/dl	CFRD avec hyperglycémie à jeun modérée

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

Cependant, l'utilisation de l'HGPO comme gold standard pour le dépistage des CFRD peut être problématique. C'est un test long à réaliser pour les patients, le personnel et l'adhésion est faible dans de nombreux centres. Les seuils diagnostiques pour le diabète ont été établis pour des valeurs glycémiques à partir desquelles apparaissent des complications macro et microvasculaires dans le DT2. 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.

Au fil des années, de nombreux chercheurs ont tenté de trouver des méthodes de dépistage alternatives pour le diagnostic de CFRD avec un succès limité

b) L'hémoglobine glyquée

Le dosage de l'hémoglobine glyquée n'est pas recommandé comme un test de dépistage du diabète de la mucoviscidose (85). Il semble généralement sous-estimer le degré d'hyperglycémie dans la mucoviscidose. Dans une étude cas témoin, Dobson *et al.* a montré que pour des valeurs d'HbA1c similaires les patients atteints de mucoviscidose avaient des valeurs à l'HGPO plus élevées (117). Une autre étude a montré que seulement 16 % des patients atteints de diabète secondaire à la mucoviscidose présentaient un taux d'HbA1c élevé au moment du diagnostic (118).

Les inexactitudes de l'HbA1c sont supposées être secondaires à une durée de vie plus courte des globules rouges, une anémie ferriprive chronique et / ou des altérations des taux de glycation de l'hémoglobine (119). Elle pourrait-être aussi liée à la nature intermittente de l'hyperglycémie dans le CFRD (120).

Les preuves à l'appui d'un seuil de HbA1c inférieur pour détecter les HGPO anormaux sont contradictoires.

Dans une étude prospective portant sur 429 patients atteints de mucoviscidose Burgess *et al.* a montré que l'utilisation d'HbA1c à une valeur seuil de 5,8% était un outil efficace pour le dépistage du CFRD avec une sensibilité de 93,8% et une spécificité de 51 %, réduisant le besoin de réaliser une HGPO diagnostique de OGTT de 50,7% (121).

Dans une autre étude portant sur les valeurs d'HGPO et d'HbA1c de 207 patients atteints de mucoviscidose, Boudreau *et al.* a montré que l'utilisation d'HbA1c à une valeur seuil de 5,8% était peu fiable pour le dépistage du CFRD avec une sensibilité de 68,2% et une spécificité de 60,5%. Avec une telle sensibilité, 31,8% des diagnostics de CFRD seraient manqués (122).

L'HbA1c peut toujours être utilisée comme test de confirmation pour le diagnostic de CFRD s'il est supérieur à 6,5%. L'HbA1c est également une méthode courante pour surveiller le contrôle du diabète une fois que le diagnostic de CFRD a été établi (111).

c) 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 (115).

d) La mesure continue du glucose (MCG)

Les MCGs sont des dispositifs mini-invasifs qui mesurent la glycémie interstitielle permettant une surveillance glycémique en temps réel. La plupart des recherches sur les MCGs à ce jour ont été menées chez des personnes atteintes de diabète de type 1 et de type 2. Dans ces

populations, l'utilisation en temps réel de MCGs réduit l'hyperglycémie, l'hypoglycémie, augmente le temps dans la cible et améliore la qualité de vie (123).

La MCG a été validée dans l'évaluation des profils glycémiques des sujets atteints de mucoviscidose depuis de nombreuses années (124). Il permet d'objectiver des hyperglycémies postprandiales, de confirmer des anomalies de la tolérance glucidique en tenant compte de l'alimentation et de l'activité physique. L'analyse conjointe des courbes avec le patient permet de mieux lui expliquer les anomalies du métabolisme glucidique observées.

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 (125) (126) et montre une corrélation de ces anomalies avec des altérations précoces de la sécrétion d'insuline (127).

La MCG s'est également montré supérieur à l'HGPO dans la détection d'hypoglycémie chez l'enfant atteint de mucoviscidose (128). Les anomalies de la MCG se sont révélées associer avec un déclin de la fonction pulmonaire (94) (123) (129), une perte de poids (104) ainsi qu'à une à une prévalence plus élevée de colonisation bactérienne par *Pseudomonas aeruginosa* (94) (129). Des études ont démontré que des valeurs pathologiques de la MCG malgré un HGPO 2h normale étaient un marqueur prédictif précoce d'aggravation de la tolérance au glucose et de CFRD (130) (131).

Les MCGs se sont montrées utiles dans la prise en charge thérapeutique du CFRD comme l'adaptation de l'insulinothérapie notamment chez l'enfant et l'adolescent (132). Dans la prise en charge des intolérances au glucose précoces, des études utilisant un traitement à l'insuline ont trouvé des améliorations du poids et de la fonction pulmonaire chez des patients présentant une HGPO 2h normale et avec des anomalies aux MCGs (133) (134) (134) (135). Une étude prospective (CF-IDEA, NCT01100892) est actuellement en cours pour évaluer si le début d'un

traitement par insuline chez les personnes atteintes de mucoviscidose et d'anomalies glycémiques précoces, peut empêcher le déclin du poids, de la fonction pulmonaire et ralentir la progression vers le CFRD. Si l'insuline est jugée bénéfique dans l'état prédiabétique, la MCG pourrait jouer un rôle croissant dans la détection de ces anomalies glycémiques précoces (123).

Cependant, la MCG est un test non standardisé, non reproductible, avec des résultats variables selon la prise alimentaire ou l'activité physique. Différentes mesures de MCGs ont été associées à un déclin clinique dans la mucoviscidose comme le temps passé avec une glycémie supérieure à 140 mg/dl (104), le nombre de pics glycémiques supérieures à 200 mg/dl (94) (136), le nombre d'hypoglycémies (128) et les mesures de la variabilité du glycémiques (136). Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer quels résultats de la MCG et quels seuils sont en corrélation avec les résultats cliniques dans la mucoviscidose.

Les études sur l'utilisation de la MCG en temps réel pour la gestion de la glycémie dans le CFRD sont rares et limitées à des études de cas. Un rapport sur l'utilisation de la pompe à insuline sous cutanée dans le CFRD a révélé des taux élevés d'arrêt de cette dernière (137). Les raisons exactes expliquant la faible utilisation des nouvelles technologies dans la gestion du diabète au sein de la population mucoviscidosique sont inconnues. On pense qu'elles sont liées à un manque de désir ou à une incapacité de gérer des traitements supplémentaires étant donné la charge thérapeutique élevée chez ces patients. Le coût et le manque de couverture d'assurance dans des pays comme les États-Unis peuvent également être des obstacles à la prescription et à l'utilisation de ces appareils.

Actuellement, la MCG n'est pas autorisée à diagnostiquer le diabète associé à la mucoviscidose. Il doit être considéré comme un outil utile en cas de suspicion de CFRD avec une HGPO 2h normale (138), pour l'ajustement de la dose d'insuline et pour alerter le patient d'une hypoglycémie (85).

e) Autres méthodes de dépistage

D'autres marqueurs ont été testés tels que la fructosamine, l'albumine glyquée et le 1,5 anhydroglucitol ont été étudiés. Ils ont montré une faible capacité à dépister les situations d'intolérance au glucose et de diabète tel que défini la glycémie à deux heures de l'HGPO (119).

La Conférence de consensus nord-américaine sur le diabète associé à la mucoviscidose de 2009 a défini la tolérance au glucose chez les individus avec une glycémie plasmatique à une heure supérieure à 200mg/dl comme une glycémie indéterminée (INDET), dont l'importance n'est pas complètement comprise. Dans la mucoviscidose, des élévations isolées de la glycémie à 1 heure de l'HGPO sont courantes, et les données transversales suggèrent qu'un taux de glucose plus élevé peut être associé à de mauvais résultats cliniques chez les patients atteints de mucoviscidose (139) (140). Une étude aux États-Unis a révélé que les sujets avec une glycémie à une heure de l'HGPO supérieure à 200 mg/dl étaient 10 fois plus susceptibles de développer un CFRD au cours de la période d'étude par rapport à ceux avec des niveaux inférieurs à 200 mg/dl (141).

9) Modalités de prise en charge

La prise en charge du diabète de la mucoviscidose 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

Le développement d'une tolérance anormale au glucose et de CFRD peut avoir des effets négatifs sur l'état nutritionnel des patients atteints de mucoviscidose. La dénutrition étant un

facteur de risque majeur d'atteinte pulmonaire chez ces patients, il est donc important de maintenir un apport calorique global satisfaisant.

La majorité des patients atteints de mucoviscidose nécessitent un apport calorique élevé pour prendre et maintenir du poids en raison de l'augmentation des dépenses énergétiques et de la malabsorption. Il est conseillé aux patients atteints de mucoviscidose de plus de 2 ans de consommer 110 à 200% de l'apport calorique quotidien recommandé pour la population générale, ajusté en fonction de l'âge et du sexe ainsi que des besoins individuels. Cela peut être accompli par l'apport alimentaire, des conseils nutritionnels, des interventions comportementales et des suppléments nutritionnels (oraux ou via gastrostomie / jéjunostomie) selon les besoins. Dans le CFRD, l'objectif est de maintenir un bon état nutritionnel tout en normalisant la glycémie. Il est recommandé que les patients atteints de CFRD suivent les mêmes recommandations alimentaires que les patients atteints de mucoviscidose non diabétiques. Le régime doit être riche en calories, en protéines, en matières grasses et en sel. Lorsque cela est possible, les patients doivent s'efforcer de suivre une alimentation équilibrée à partir de sources variées pour répondre aux besoins en macro et micronutriments (106).

Les glucides représentent généralement 45 à 50% de l'apport énergétique quotidien total. Dans le CFRD, il est conseillé aux patients d'éviter les régimes pauvres en glucides et cétoènes car ceux-ci peuvent entraîner une perte de poids indésirable. Le comptage des glucides, qui quantifie l'apport en glucides leur ai préféré, il apprend aux patients à estimer les grammes de glucides dans leur alimentation. Pour ceux qui suivent une insulinothérapie, cela est souvent utilisé pour guider la posologie de l'insuline. Pour ceux qui ont un prédiabète ou une hypoglycémie réactive, il fournit aux patients un outil pour mieux contrôler les excursions de glucose élevées et faibles (106).

Il est essentiel d'assurer un remplacement adéquat des enzymes pancréatiques pour que les aliments soient complètement absorbés. Les directives actuelles recommandent de 500 à 2 500

unités de lipase / kg / repas. La dose doit être ajustée à chaque repas en fonction de la taille et de la teneur en matières grasses. En plus d'aider à l'absorption, il a également été démontré que l'apport d'enzymes pancréatiques améliore l'hyperglycémie postprandiale chez les adolescents atteints de mucoviscidose, probablement en améliorant les niveaux d'incrétine et en ralentissant la vidange gastrique (142).

b) Activité physique

L'exercice physique est essentiel aux soins de tous les patients atteints de mucoviscidose, il a été montré que les patients ayant une faible capacité aérobie étaient associés à une mortalité accrue (35). Les effets bénéfiques comprennent : une amélioration des capacités d'exercice, une meilleure perception de l'image corporelle, une préservation de la densité minérale osseuse, une majoration de la clairance des expectorations, un ralentissement du déclin de la VEMS, une diminution de la fréquence et de la durée des hospitalisations (35). Dans le CFRD, il a été démontré que l'exercice physique régulier sur une période de 12 semaines réduisait les excursions glycémiques postprandiales et les excursions totales de glucose par diminution de l'insulinorésistance (78).

c) Prise en charge médicamenteuse

Insulinothérapie

La physiopathologie du CFRD se traduit par une carence insulinique précoce, ce déficit en plus d'entraîner des hyperglycémies favorise la survenue d'infections pulmonaires en augmentant le taux de glucose dans le surfactant mais aussi mène à un état catabolique provoquant une perte des réserves protéiques et une fonte musculaire impactant également la fonction respiratoire. Pour l'ensemble de ces raisons, l'insuline est le traitement recommandé pour le diabète associé à la mucoviscidose (143). Il s'agit cependant d'une « insulinothérapie à la carte » tenant compte

du type d'anomalie glucidique, 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 l'hyperglycémie postprandiale sans induire d'hypoglycémie tardive. De plus, du fait de 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 (144).

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 (145) 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 (137). 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 (146).

En plus de contrôler les excursions hyperglycémiques, les effets anabolisants de l'insuline se sont révélés extrêmement efficaces pour inverser les effets indésirables associés au CFRD.

Ainsi, des études utilisant un traitement par insuline ont montré une amélioration du poids et de la fonction pulmonaire chez des patients présentant des anomalies de la tolérance au glucose (134) (133) (135) (147).

Malheureusement, actuellement, il existe peu d'études prospectives contrôlées visant à évaluer les différents traitements du diabète de la mucoviscidose. Les traitements autres que l'insuline ne sont pas recommandés dans le CFRD en dehors du contexte des essais de recherche clinique (85).

Repaglinide

Le Repaglinide est un antidiabétique oral de la classe des glinides. Il agit en stimulant la sécrétion d'insuline par l'inhibition des canaux potassiques ATP-dépendants des cellules β -pancréatiques. Après l'insuline, le Repaglinide possède le plus de données sur l'utilisation dans le CFRD, bien qu'il n'y ait que deux essais systématiques disponibles.

Une étude randomisée a comparé le contrôle métabolique, l'état nutritionnel et la fonction respiratoire de 30 patients traités par Repaglinide à 37 patients traités par insulinothérapie (Actrapid®) (148). 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 reposaient 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 (147) 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 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.

Agonistes du GLP-1

Une étude a étudié l'effet de l'Exenatide chez six patients atteints de mucoviscidose et intolérants au glucose (70). Il a été montré une amélioration des excursions glycémiques avec l'Exenatide. Cependant, l'effet obtenu ne semblait pas être secondaire à une amélioration de l'insulinosécrétion mais plutôt à un ralentissement de la vidange gastrique.

Récemment, une étude de cas a montré que l'administration d'une petite dose de Sémaglutide en combinaison avec de l'insuline basale conduisait à une amélioration marquée et rapide du contrôle glycémique chez un patient atteint de CFRD anciennement sous schéma basal/bolus (149).

L'utilisation d'agonistes du GLP-1 dans la mucoviscidose soulève des préoccupations secondaires aux risques accrus de pancréatite observés avec certains de ces médicaments. Cela est particulièrement préoccupant car les personnes atteintes de mucoviscidose, en particulier celles qui conservent une certaine fonction exocrine, ont un risque accru de pancréatite. Les agonistes du GLP-1 peuvent également entraîner une perte de poids, ce qui peut également être une préoccupation dans la mucoviscidose.

Inhibiteurs de DPP-4

En raison des risques potentiels de l'agoniste du GLP-1 chez les patients atteints de mucoviscidose, il semble raisonnable de considérer plutôt les inhibiteurs de la DPP-4, qui augmentent les niveaux de GLP-1 endogène et ne sont pas associés à une perte de poids.

Cependant, malgré plusieurs essais en cours d'élaboration, aucune donnée n'a encore été publiée et plusieurs essais ont été fermés en raison du manque d'inscription (143).

Metformine

En raison des risques potentiels d'acidose métabolique liés aux épisodes respiratoires aigus, de perte de poids et du manque de données adéquates, la Metformine n'est pas recommandée dans le traitement du CFRD, cependant, il existe de nouvelles preuves que le traitement par la metformine peut être bien toléré chez les patients atteints de mucoviscidose (150). L'équipe d'Onady et Langdon propose l'utilisation de la Metformine chez le patient présentant un début de CFRD avec une HbA1c supérieure à 7 % et une fonction pulmonaire relativement préservée (VEMS supérieur à 60%) sans maladie hépatique documentée (151). Une surveillance étroite du profil métabolique, des fonctions rénale et hépatique à intervalles trimestriels est préconisée. Toutefois, leurs conclusions sont à remettre en perspectives car si leur étude déroulait sur une durée de cinq ans, elle ne concernait que six patients.

10) Nouvelles perspectives thérapeutiques

Le développement des potentialisateurs et correcteurs du CFTR a révolutionné les soins de la mucoviscidose, offrant, pour la première fois, un traitement qui modifie directement la physiopathologie sous-jacente de la maladie. Jusqu'alors, les traitements disponibles permettaient de traiter les complications de la mucoviscidose mais en aucun cas de corriger le défaut de la protéine CFTR.

L'efficacité des traitements potentialisateurs / correcteurs pour les maladies pulmonaires liées à la mucoviscidose soulève des questions très intéressantes concernant leur effet sur les autres complications de la mucoviscidose, y compris le CFRD.

La physiopathologie du CFRD est toujours controversée, certains groupes trouvant du CFTR dans les cellules bêta ou alpha de l'îlot et d'autres groupes ne trouvant aucune preuve de la présence du CFTR dans les îlots humains. Cependant, ce qui est clair, c'est que le dysfonctionnement du CFTR affecte la fonction des cellules bêta, directement ou indirectement. Compte tenu de cela, il peut être extrapolé qu'une correction efficace de la fonction CFTR pourrait empêcher ou retarder le développement du CFRD si elle est effectuée suffisamment tôt ou si les changements pathologiques sont réversibles (143).

a) Ivacaftor

Le premier traitement à avoir vu le jour est l'Ivacaftor en 2012 (commercialisé sous le nom Kalydeco), un potentialisateur de CFTR. En effet celui-ci se lie au récepteur et augmente la probabilité d'ouverture du canal CFTR à la surface cellulaire, facilitant le transport des ions chlorures et de l'eau à travers la membrane. Ivacaftor a montré une amélioration de la fonction pulmonaire et du statut nutritionnel chez les patients présentant le phénotype G551D CFTR (152) (152).

Dans une étude de cohorte de 5 patients porteurs de la mutation G551D, la réponse à l'insuline s'est avérée améliorée après 1 mois de traitement par Ivacaftor. Chaque patient l'étude n'avait jamais suivi de traitement par l'Ivacaftor auparavant et présentait différents niveaux de tolérance au glucose, y compris le CFRD avec et sans hyperglycémie à jeun ainsi qu'une tolérance au glucose normale et altérée. La sécrétion d'insuline en réponse au glucose intraveineux était améliorée de 51% à 346% chez 4 des patients et elle était rétablie chez 2 patients qui n'avaient pas de réponse avant l'essai. La réponse de l'insuline au glucose par voie orale s'est améliorée de 66% à 178% chez tous les patients sauf un avec un diagnostic de CFRD (153).

Une étude sur 2 frères et sœurs porteurs de la mutation S549R et de statut glycémique différent a montré qu'après 16 semaines de traitement par Ivacaftor la sécrétion d'insuline pouvait être

améliorée. En effet, à la fin de l'étude, un patient avec une glycémie indéterminée est revenu à une tolérance au glucose normale et un patient avec CFRD est revenu à une glycémie indéterminée (154).

Une amélioration de la sécrétion d'insuline a également été observée après 4 mois de traitement par Ivacaftor dans une cohorte de 12 personnes (155).

Malgré les données prometteuses des essais préliminaires avec l'Ivacaftor, la plupart des patients atteints de mucoviscidose n'ont aucune copie d'une mutation ciblant l'Ivacaftor. L'Ivacaftor est approuvé pour 38 mutations CFTR et est efficace que pour les patients ayant un certain degré de production de CFTR fonctionnel. L'IVACAFTOR n'est pas indiqué chez les patients porteurs de la mutation delta 508 homozygote et chez les patients porteurs de mutations empêchant complètement la production de CFTR (15).

b) Lumacaftor-Ivacaftor

Lumacaftor est un correcteur du CFTR. Il complète Ivacaftor en améliorant la production, la stabilité conformationnelle et le trafic intracellulaire du CFTR. Il permet à un nombre plus important de protéines matures d'être transportées au pôle apical de la cellule épithéliale. L'utilisation de l'association Lumacaftor-Ivacaftor (commercialisé sous le nom d'Orkambi) est approuvé chez les patients porteurs de la mutation delta F508 homozygote et hétérozygote (15).

Deux études randomisées contre placebo, de phase III, ont étudié l'association du Lumacaftor et de l'Ivacaftor chez les patients homozygotes pour la mutation delta F508. Ces études ont montré une augmentation du VEMS dans le groupe traité ce qui représentait le critère de jugement principal. L'étude a également montré un bénéfice du traitement sur les critères de jugement secondaires, à savoir la diminution du taux d'exacerbation et des hospitalisations pour cure d'antibiotiques dans le groupe traité (156).

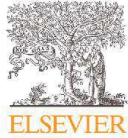
Deux études pilotes, ont essayé de montrer une action de Lumacaftor-Ivacaftor sur le métabolisme glucidique des patients homozygote pour la mutation delta F508 avec des résultats peu significatifs.

Thomassen *et al.* ont examiné l'effet de Lumacaftor-Ivacaftor chez 5 patients atteints de mucoviscidose homozygote pour la mutation delta F508 pendant 6 à 8 semaines. Le traitement par Lumacaftor-Ivacaftor a été suivi d'une amélioration des taux de glucose à 2 heures de l'HGPO chez 3 patients et d'une aggravation chez 2 patients (157). L'analyse de l'évolution temporelle des taux de glucose dans le sang pendant l'HGPO a révélé une augmentation de l'aire sous la courbe chez 3 patients sur 5. En réponse à la stimulation intraveineuse de glucose, la sécrétion d'insuline s'est améliorée chez 2 patients et s'est aggravée chez 3.

Li *et al.* ont étudié les mesures de la MCG, l'HbA1c et les résultats de l'HGPO de 9 enfants homozygotes pour la mutation delta F508 avant et après l'initiation de Lumacaftor-Ivacaftor (158). Après 29 semaines de traitement, l'HbA1c, la glycémie à jeun se retrouvaient augmentés et aucune modification de la glycémie à 1 heure ou 2 heures de l'HGPO ni des mesures de la MCG n'était observée.

Ces deux études portant sur l'influence de Lumacaftor-Ivacaftor sur le métabolisme du glucose et la sécrétion d'insuline dans la mucoviscidose ont été réalisés pendant un court suivi et incluant un petit nombre de patients. De même, il est encore débattu de savoir si les thérapies modulantes du CFTR pourraient améliorer les anomalies de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose. Par conséquent, nous avons étudié dans une étude prospective observationnelle, l'impact d'un traitement par Lumacaftor Ivacaftor d'un an sur les anomalies de la tolérance au glucose chez 40 patients atteints de mucoviscidose homozygotes pour la mutation delta F508 au moyen de l'HCGPO et de la mesure continue du glucose.

II) ETUDE GLUCORRECTOR



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cystic Fibrosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcf

Effect of one-year lumacaftor–ivacaftor treatment on glucose tolerance abnormalities in cystic fibrosis patients

Bastien Misgault^{a,+}, Eva Chatron^{b,+}, Quitterie Reynaud^c, Sandrine Touzet^d, Michel Abely^e, Laurent Melly^f, Stéphane Dominique^g, Françoise Troussier^h, Olivia Ronsin-Pradelⁱ, Michèle Gerardin^j, Julie Mankikian^k, Laure Cosson^l, Raphael Chiron^m, Leila Bounyar^a, Michel Porzio^b, Isabelle Durieu^c, Laurence Weissⁿ, Romain Kessler^{b,o}, Laurence Kessler^{a,o,+}

^a Service d'endocrinologie, diabète et nutrition, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, place de l'hôpital, Strasbourg 67091, France

^b Service de pneumologie et CRCM adulte, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'hôpital, Strasbourg 67091, France

^c Department of Internal Medicine Adult Cystic Fibrosis Care Center, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, France, EA HESPER, Lyon 7425, France

^d Pôle de Santé Publique, Hospices Civils de Lyon, France, Université Claude Bernard Lyon 1, EA HESPER, Lyon 7425, France

^e CRCM, Hôpitaux Universitaires de Reims, 47, rue Cognacq-Jay, Reims 51092, France

^f Centre de Giens, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

^g CRCM, CHU Rouen, Rouen, France

^h CRCM Angers-Le Mans, CHU Angers, Angers, France

ⁱ CRCM, CHU Marseille, Marseille, France

^j CRCM enfant, Hôpital Robert Debré, Paris, France

^k CRCM, Hôpital Bretonneau, CHRU Tours, Tours, France

^l CRCM, Hôpital de Clocheville, CHRU Tours, Tours, France

^m CRCM, Raphael Chiron, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France

ⁿ CRCM pédiatrique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 Avenue Molière, Strasbourg 67098, France

^o Inserm UMR 1260 Regenerative Nanomedicine Fédération de Médecine Translationnelle, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

ARTICLE INFO

Article history:
Received 15 October 2019
Revised 27 February 2020
Accepted 3 March 2020
Available online xxx

Keywords:
Cystic fibrosis
OGTT
Glucose tolerance abnormalities
CFTR corrector and potentiator

ABSTRACT

Objectives: To investigate the effects of 1-year lumacaftor–ivacaftor treatment on abnormalities in glucose tolerance (AGT) in Phe508del homozygous cystic fibrosis (CF) patients.

Methods: Untreated CF patients with glucose intolerance or newly diagnosed diabetes were included in a prospective, observational study. After 1-year lumacaftor–ivacaftor treatment, AGT were evaluated by using oral glucose tolerance test.

Results: Forty patients participated. 78% of patients had glucose intolerance and 22% diabetes at baseline. After one-year treatment, 50% of patients had normal glucose tolerance, 40% glucose intolerance, and 10% diabetes ($p < 0.001$). The two-hour OGTT glycemia decreased from 171 (153–197) to 139 (117–162) mg/dL ($p < 0.001$). 57.5% ($n = 23$) of patients improved their glucose tolerance with a significant decrease in both 1-hour ($p < 0.01$) and 2-hour ($p < 0.001$) OGTT glycemia.

Conclusion: Improvements in AGT were observed following 1-year lumacaftor–ivacaftor treatment. Larger studies are needed to comprehensively assess CF transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators.

© 2020 Published by Elsevier B.V. on behalf of European Cystic Fibrosis Society.

Cystic-fibrosis-related diabetes (CFRD) represents one of the most frequent extra pulmonary complications of CF. It is associated with worse clinical outcomes and higher mortality rates [1,2].

At the physiopathology level, CFRD is a complex disease combining impaired insulin secretion with insulin resistance. Insulin secretion is determinant in the glucose tolerance abnormalities in CF. Several factors contribute to insulin insufficiency: fibrosis destruction of the pancreas, intra islet inflammation, oxidative stress, and decrease in the incretin hormones release [3]. Other experimental studies demonstrated a CFTR activity at the beta cell

* Corresponding author.

E-mail address: laurence.kessler@chru-strasbourg.fr (L. Kessler).

+ each author contributed equally to this work

<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.03.002>

1569-1993/© 2020 Published by Elsevier B.V. on behalf of European Cystic Fibrosis Society.

Please cite this article as: B. Misgault, E. Chatron and Q. Reynaud et al., Effect of one-year lumacaftor–ivacaftor treatment on glucose tolerance abnormalities in cystic fibrosis patients, Journal of Cystic Fibrosis, <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.03.002>

surface and that inhibition of CFTR increases cell apoptosis and leads to a decrease in insulin secretion [4].

Lumacaftor-ivacaftor is a combined CFTR-modulating therapy including a corrector (lumacaftor) and a potentiator (ivacaftor) of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). This combination was studied in CF patients homozygous for the Phe508del CFTR mutation, causing improved respiratory and nutritional status [5].

Only two clinical studies on a short follow-up, including small number of patients, investigated the influence of lumacaftor-ivacaftor on glucose metabolism and insulin secretion in CF [6,7]. It is still debated whether modulating therapies might improve glucose tolerance abnormalities in CF.

Therefore, we investigated in an observational prospective study, the impact of 1-year lumacaftor-ivacaftor treatment on glucose tolerance abnormalities in 40 CF patients.

1. Patients and methods

CF patients homozygous for the Phe508del CFTR mutation aged ≥ 12 years were consecutively included in this observational, prospective, multicenter study involving 10 French sites (Strasbourg, Lyon, Reims, Giens, Marseille, Tours, Angers-Le Mans, Paris, Rouen, Montpellier) CF diagnosis was based on clinical features and positive CF genotyping. At study initiation, patients were lumacaftor-ivacaftor treatment-naïve and enrolled because of abnormal OGTT, exhibiting glucose intolerance or newly diagnosed diabetes (ADA criteria). Patients with fasting hyperglycemia or treated with insulin were excluded of the study. Following one-year lumacaftor-ivacaftor treatment, pulmonary function and nutritional/metabolic status were evaluated, with two-hour OGTT glycemia as primary endpoint.

The protocol was approved by local ethics committees, each patient/legal representative providing written informed consent. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03512119.

Metabolic evaluations: Glycemia, C-peptide, and insulin plasma levels were measured at 0, 60, and 120 min, after drinking a glucose solution of 1.75 g/Kg (maximally 75 g). Insulin and FT4C peptide were measured by using electrochemiluminescence (ECL) technology for immunoassay with the fully automated Cobas e 601 analyzer (Roche Diagnostics). Insulin and C peptide measures were not centralized. Patients were classified according to OGTT glycemia at two hours (2 h): normal glucose tolerance (NGT), glycemia at 2 h < 140 mg/dL; impaired glucose tolerance (IGT), 140 mg/dL \leq glycemia at 2h < 200 mg/dL; CFRD, glycemia at 2 h ≥ 200 mg/dL. Improved glucose tolerance was defined by a change in glucose tolerance status: IGT to NGT, CFRD to NGT or IGT.

Nutritional status: Nutritional status was evaluated using body mass index (BMI) and albuminemia (g/L).

Lung function: Spirometry, with FEV1 and FVC measurements (Vmax spirometer, VIASYS, Healthcare Respiratory Technologies, Canada), was performed, with values adjusted in percentage according to age, gender, height, and weight as recommended by European Respiratory Society (ERS) and North American Thoracic Society guidelines. The intravenous antibiotic courses within one year were quantified for each subject.

Statistical analyses: Descriptive statistics were expressed as medians and interquartile ranges or numbers and proportions. For baseline and one-year values, we compared medians by the Wilcoxon rank test. Categorical variables were compared using the chi-squared test. Statistical significance was set at p-values < 0.05 .

2. Results

From June 2016 to April 2018, 69 CF patients were enrolled, 55 treated with lumacaftor-ivacaftor. Seven patients experienced

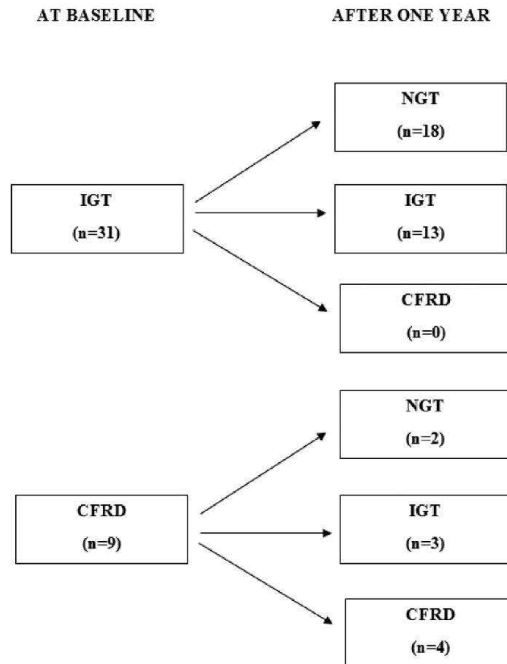


Fig. 1. Evolution of glycemic status after one year of treatment with lumacaftor-ivacaftor. Abbreviations: NGT normal glucose tolerance, IGT impaired glucose tolerance, CFRD cystic fibrosis-related diabetes.

lumacaftor-ivacaftor intolerance, with early treatment discontinuation after 1 month, while seven declined the treatment after the enrollment. 15 patients were excluded of the study due to missing data at OGTT realized at baseline or after one year of treatment. Only 40 patients having two complete OGTT at baseline and one year were analyzed.

Patients were 24 years old on average with an age distribution of 12 to 61 years. 9 patients were under 18 years. Characteristics of 40 patients included in the study were comparable to the 29 excluded patients excepted for the fasting glycemia: 84 (79–94) vs 91 (81–105) mg/dL ($p = 0.064$) and number of IV antibiotic cures: 2 (1–4) vs 1 (0–2) respectively ($p = 0.001$).

Glucose tolerance abnormalities at 1 year: Before treatment, 78% ($n = 31$) patients had glucose intolerance and 22% ($n = 9$) CFRD (Table 1) versus 50% ($n = 20$) of patients displayed NGT, 40% ($n = 16$) glucose intolerance, and 10% diabetes ($n = 4$) after one-year lumacaftor-ivacaftor treatment ($p < 0.001$). The change in glycemic status is listed in Fig. 1. Overall, 57.5% ($n = 23$) of patients improved their glucose tolerance. At baseline, BMI was lower in improved glucose tolerance group: 19.6 (17.9–21.6) versus 20.5 (18.7–22.3) kg/m^2 ($p = 0.012$).

In the overall cohort ($n = 40$), two-hour glucose was lower after one year of treatment [171 (153–197) to 139 (117–162) mg/dL ($p < 0.001$)] (Fig. 1A), but no differences in fasting or one-hour glucose were found. In the subset with improved glucose tolerance, both one- and two-hour glucose improved [191 (173–214) vs 170 (154–192)] 179 ± 36 mg/dL ($p < 0.03$) and 174 (157–197) vs 118 (11–131)] 123 ± 22 mg/dL ($p < 0.001$), respectively]. In contrast, one-hour glucose worsened [191 (173–204)] 192 ± 44 to 214 (173–244) mg/dL

Table 1

Comparison of nutritional, metabolic and respiratory parameters in lumacaftor-ivacaftor group at baseline and after 1-year follow up. Abbreviations: OGTT: oral glucose tolerance test; CFRD: cystic fibrosis related diabetes; BMI: body mass index; FEV1: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity. Values are given as medians and interquartile ranges or absolute numbers and percentages as appropriate.

	lumacaftor-ivacaftor group at baseline (n = 40)	lumacaftor-ivacaftor group after one year (n = 40)	p value
age (years)	24 ± 10		
Male /Female(n)	20/20		
Glucose tolerance subgroups (OGTT):			<0.001
-Normal n (%)	0	20 (50)	
-Intolerance n (%)	31 (78)	16 (40)	
-CFRD n (%)	9 (22)	4 (10)	
BMI (Kg/m ²)	19.6 (17.9–21.6)	20.5 (18.7–22.3)	0.012
HbA1c (%)	5.7 (5.5–6.0)	5.8 (5.5–6.0)	ns
Albumin (g/l)	40.0 (37.1–42.0)	42.0 (39.2–45.8)	<0.001
Fasting plasma glucose (mg/dL)	84 (79–94)	88 (80–93)	ns
1- Hour OGTT blood glucose (mg/dL)	191 (174–209)	182 (160–229)	ns
2- Hour OGTT blood glucose (mg/dL)	171 (153–197)	139 (117–162)	<0.001
Fasting insulin (mU/L)	4.7 (2.4–8.6)	4.8 (2.7–6.6)	ns
1-Hour OGTT insulin (mU/L)	24.0 (12.9–34.0)	31.4 (17.9–41.6)	ns
2-Hour OGTT insulin (mU/L)	37.4 (20.0–62.3)	40.2 (21.4–51.8)	ns
Fasting plasma C-peptide (µg/L)	1.2 (1.0–1.5)	1.4 (1.0–1.7)	ns
1-Hour OGTT C-peptide (µg/L)	4.2 (3.5–6.6)	5.6 (3.9–6.2)	ns
2-Hour OGTT C-peptide (µg/L)	8.4 (6.2–11.1)	7.6 (6.0–10.2)	ns
FEV1 (L)	2.01 (1.44–2.28)	2.12 (1.70–2.72)	0.002
FEV1 (% of predicted)	61 (48–78)	68 (49–80)	0.03
FVC (L)	2.85 (2.53–3.72)	3.12 (2.69–4.23)	0.004
FVC (% of predicted)	80 (70–90)	85 (69–98)	ns
FEV1/FVC (%)	65.1 (57.5–73.6)	66.0 (57.7–74.9)	ns
IV antibiotic courses/year: Number of patients: n, (%):			0.025
- Without any	4 (10)	11 (27.5)	
- With at least one course/year	36 (90)	29 (72.5)	

($p < 0.02$) in the subset of participants whose glucose tolerance did not improve (Fig. 2B, C).

Metabolic parameters: After one-year lumacaftor-ivacaftor treatment, HbA1c and blood levels of fasting, 1-hour, and 2-hour C-peptide, and insulin at OGTT were not significantly changed (Table 1).

Nutritional parameters: After one-year lumacaftor-ivacaftor treatment in 40 patients, BMI and albuminemia significantly increased from 19.6 (17.9–21.6) to 20.5 (18.7–22.3) Kg/m² ($p = 0.012$) and from 40.0 (37.1–42.0) to 42.0 (39.2–45.8) g/L ($p < 0.001$), respectively (Table 1). Variations of nutritional parameters similar between baseline and after 1 year of treatment were in both improved and unimproved glucose tolerance groups.

Respiratory parameters: After one-year lumacaftor-ivacaftor treatment in 40 patients, FVC and FEV1 values significantly increased from 2.85 (2.53–3.72) L to 3.12 (2.69–4.23) L ($p = 0.004$) and from 2.01 (1.44–2.28) L to 2.12 (1.70–2.72) L ($p = 0.002$), respectively, with similar trends when FEV1 and FVC were expressed as% of predicted values. The percentage of patients who received at least one IV antibiotic course/year significantly decreased from 90% ($n = 36$) to 72.5% ($n = 29$) ($p = 0.025$). In absolute values, the number of IV antibiotic courses/year tended to decrease from 2 (1–4) to 2 (0–3) ($p = 0.067$) (Table 1). Variations of respiratory parameters between baseline and after 1 year of treatment were similar in both improved and unimproved glucose tolerance groups.

3. Discussion

This prospective observational study demonstrated an improvement in metabolic status in CF patients with early AGT after one-year lumacaftor-ivacaftor treatment.

Only two small studies have reported lumacaftor-ivacaftor treatment's impact on glucose metabolism [6,7]. The first study consisted of an evaluation before and after 6–8-week lumacaftor-ivacaftor treatment in five CF patients homozygous for the

Phe508del CFTR mutation [6]. Two-hour OGTT glycemia decreased in three patients and worsened in two. The second study reported lower glycemic variability upon GCM at 6 months post-treatment in nine CF subjects with early AGT [7]. Other small studies reported a positive effect of ivacaftor on glucose metabolism in CF patients with G551D or Delta F508/S549R mutations [8–13].

In our analysis, we could not exclude any impact of the natural disease history, although various longitudinal studies have reported spontaneous improvements in glucose tolerance, as well as improvements in patients' nutritional status and respiratory function, in CF patients, owing to the natural disease history [14]. On the other hand, it is impossible to exclude lumacaftor-ivacaftor's role in improving glucose tolerance in our treated patients. CFTR mRNA and protein expression in human and murine β -cells have been documented in several studies [15,16], with a direct functional role of CFTR in the regulation of glucose-stimulated insulin secretion demonstrated in islets and isolated β -cells [17,18].

In line with the initial randomized study that assessed the lumacaftor-ivacaftor treatment effects on respiratory and nutritional status in CF [5], along with a real-life study [19], our data clearly revealed a positive lumacaftor-ivacaftor treatment impact on nutritional and pulmonary parameters. After one-year lumacaftor-ivacaftor treatment in 40 patients, we observed a significant increase in BMI and albuminemia levels, reflecting an improved nutritional status, as well as a decrease in percentage of patients who received at least one IV antibiotic course/year. Pulmonary function was similar before and after treatment, demonstrating the absence of any decline upon follow-up. However, any difference in respiratory and nutritional parameters was observed between patients having or not improved their glucose tolerance.

We chose to investigate CF patients with early AGT, i.e., glucose intolerance or newly diagnosed diabetes. According to our hypothesis, lumacaftor-ivacaftor treatment was more likely to impact beta cell function at this stage. Indeed, 1-hour OGTT glycemia, an earliest sign of glucose tolerance abnormalities in CF signifi-

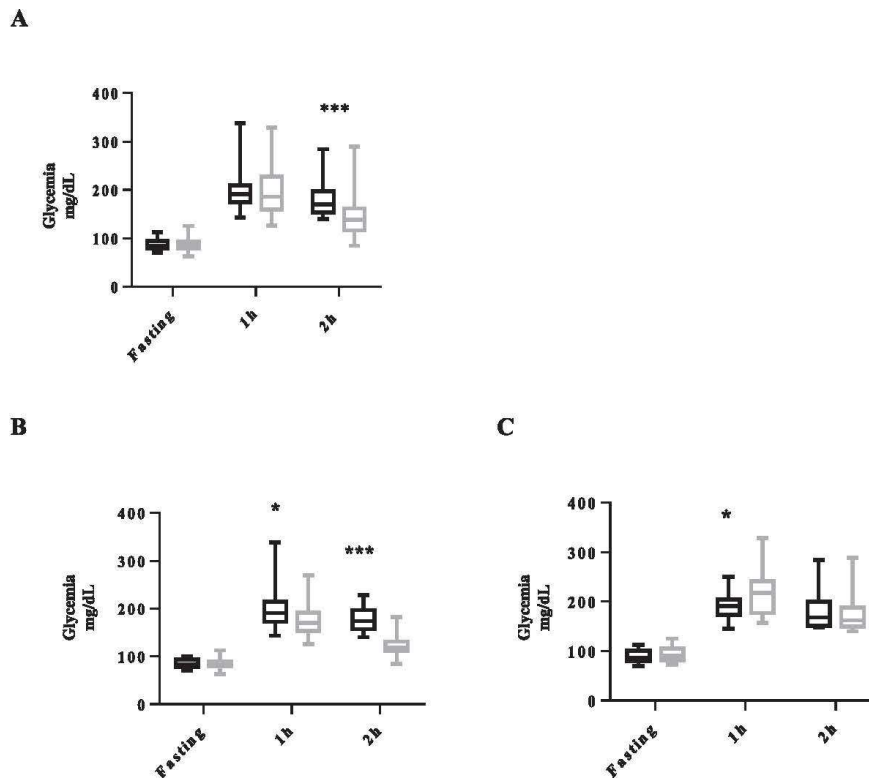


Fig. 2. OGTT glucose values at baseline and after 1-year follow-up (A) in lumacaftor-ivacaftor group ($n = 40$) (B) in improved glucose tolerance treated group ($n = 23$) (C) in unimproved glucose tolerance treated group ($n = 17$). The black boxplots represent the patients at baseline and the gray ones after a year of treatment. **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$.

cantly decreased in improved glucose tolerance group. There was no difference in the one- and two-hour OGTT C-peptide and insulin values between pre- and post-treatment. No significant effect was observed on acute insulin secretion in a small study involving five patients receiving lumacaftor-ivacaftor treatment for 8 weeks [8]. Kelly et al. evaluated glucose tolerance in CF patients with three different tests: OGTT, mixed meal tolerance test, and glucose-potentiated arginine test [12]. Among the tests to evaluate insulin secretion, OGTT is considered a good tool to define the glucose tolerance status, yet not appropriate for quantifying insulin secretion. Furthermore, the modeling of insulin secretion and insulin sensitivity was not realized in our study due to the difficulty to evaluate insulin secretion only with the insulin values of the three points of the OGTT.

The first limitation of our study is its relatively small patient number. Our study began in June 2016, at a time when the French regulatory authorities authorized lumacaftor-ivacaftor treatment's reimbursement. Despite our attempts to recruit more patients, in our CF center, lumacaftor-ivacaftor treatment was initiated so rapidly in eligible patients that it became difficult to recruit patients not yet on lumacaftor-ivacaftor treatment to obtain pre-treatment glycemic data. The second limitation is the large number of patients who did not contribute to follow-up data: 15 patients with missing data at OGTT and 14 patients who declined or did not tolerate lumacaftor-ivacaftor. Nevertheless, our study involved

40 patients, the largest number of CF patients so far reported in comparison with two other studies [6,7]. The third limitation concerns the non-randomized design. Since beneficial lumacaftor-ivacaftor treatment effects had convincingly been demonstrated in CF and in the absence of other treatments, randomization with a placebo would have been unethical. As such, we conducted an observational, prospective study, including only patients who were treatment-naïve. Strengths of this study are use of real-world data and inclusion of fasting, one-hour and two hour glucose tolerance test results.

In conclusion, a positive lumacaftor-ivacaftor treatment impact was demonstrated in CF patients with early AGT. Larger longitudinal studies are needed to better define the role of CFTR modulators in CF.

Funding

Financial support was provided by Vertex Company for the logistical organization. The sponsor did not participate in the article preparation, study design, collection, analysis, data interpretation.

Authors' contributions

All authors listed above provided substantial contributions to the study conception or design; data acquisition, analysis, or interpretation; drafting of the research work or critical revision of

it for important intellectual content; final approval of the version to be published; or agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Declaration of Competing Interest

None.

References

- [1] Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatzigeorgou E, Ellemunter H, et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *Eur Respir J* 2014;43(1):125–33 Jan 1.
- [2] Chamnan P, Shine BSF, Haworth CS, Bilton D, Adler AL, et al. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2010;33(2):311–16 Feb 1.
- [3] Moheet A, Moran A. CF-related diabetes: containing the metabolic miscreant of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:S37–43.
- [4] Edlund A, Esquerre JL, Wendt A, Flodström-Tullberg M, Eliasson L. CFTR and Anoctamin 1 (ANO1) contribute to cAMP amplified exocytosis and insulin secretion in human and murine pancreatic beta-cells. *BMC Med* 2014;12:87.
- [5] Wainwright CE, Elbron JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del *cftr*. *N Engl J Med* 2015;373:220–31.
- [6] Thomassen JC, Mueller MI, Alejandre Alcazar MA, Rietschel E, van Koningsbruggen-Rietschel S. Effect of lumacaftor/ivacaftor on glucose metabolism and insulin secretion in Phe508del homozygous cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2018;17(2):271–5.
- [7] Li A, Vigers T, Pyle L, Zemanick E, Nadeau K, Sagel SD, Chan CL. Continuous glucose monitoring in youth with cystic fibrosis treated with lumacaftor-ivacaftor. *J Cyst Fibros* 2019;18(1):144–9 Jan.
- [8] Bellin MD, Laguna T, Leschlyshyn J, Regelmann W, Dunitz J, Billings JA, et al. Insulin secretion improves in cystic fibrosis following ivacaftor correction of CFTR: a small pilot study. *Pediatr Diabetes* 2013;14:417–21.
- [9] Hayes D Jr, McCoy KS, Sheikh SI. Resolution of cystic fibrosis-related diabetes with ivacaftor therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(5):590–1.
- [10] Tsabari R, Elyashar HL, Cymberknowh MC, Breuer O, Armoni S, Livnat G, et al. CFTR potentiator therapy ameliorates impaired insulin secretion in CF patients with a gating mutation. *J Cyst Fibros* 2016;15(3):e25–7 May.
- [11] Mutyam V, Libby EF, Peng N, Hadjilias D, Bonk M, Solomon GM, et al. Therapeutic benefit observed with the CFTR potentiator, ivacaftor, in a CF patient homozygous for the W1282X CFTR nonsense mutation. *J Cyst Fibros* 2017;16(1):24–9 Jan.
- [12] Kelly A, De Leon DD, Sheikh S, Camburn D, Kubrak C, Peleckis AJ, et al. Islet hormone and incretin secretion in cystic fibrosis following 4-months of ivacaftor therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2018 [Epub ahead of print]; Aug 21.
- [13] Dagan A, Cohen-Cymberknoh M, Shteinberg M, Levine H, Vilozni D, Bezalel Y. Ivacaftor for the p.Ser549Arg (S549R) gating mutation the Israeli experience. *Respir Med* 2017;131:225–8.
- [14] Scheuing N, Holl RW, Dockter G, Hermann JM, Junge S, Koerner-Rettberg C, et al. High variability in oral glucose tolerance among 1,128 patients with cystic fibrosis: a multicenter screening study. *PLoS ONE* 2014;9(11):e112578.
- [15] Olivier AK, Yi Y, Sun X, Sui H, Liang B, Hu S, Xie W, et al. Abnormal endocrine pancreas function at birth in cystic fibrosis ferrets. *J Clin Invest* 2012;122(10):3755–68.
- [16] Guo JH, Chen H, Ruan YC, Zhang XL, Zhang XH, Fok KL. Glucose-induced electrical activities and insulin secretion in pancreatic islet beta-cells are modulated by CFTR. *Nat Commun* 2014;5:4420.
- [17] 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.
- [18] Ntimbane T, Mailhot G, Spahis S, Rabasa-Lhoret R, Kleme ML, Melloul D, et al. CFTR silencing in pancreatic β -cells reveals a functional impact on glucose-stimulated insulin secretion and oxidative stress response. *J Physiol Endocrinol Metab* 2016;31(3):E200–12 Feb 1.
- [19] Buzgel PR, Munck A, Durieu I, Chiron R, Mely L, Prevotat A, et al. Real-life safety and effectiveness of lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019 [Epub ahead of print]; Oct 11. doi:10.1164/rccm.201906-1227OC.

III) ETUDE DES MCGS DES PATIENTS GLUCORRECTOR

1) Caractéristiques de la population ayant bénéficié d'une MCG

Vingt-six patients issus de l'étude Glucorrector ont pu réaliser une mesure continue du glucose à l'inclusion et après un an de traitement par lumacaftor-ivacaftor. Cette cohorte était composée à l'inclusion de sept patients atteints de CFRD et dix-neuf patients intolérants au glucose. Après un an de traitement par lumacaftor-ivacaftor selon les résultats à deux heures de l'HGPO quinze patients ont amélioré leur statut glucidique et onze sont restés dans leur catégories avec à un an neuf patients intolérants au glucose, quatre patients atteints de CFRD et treize patients normo-tolérants au glucose. Les caractéristiques de ces patients à l'inclusion sont précisées dans le **tableau 4**. Un total de cinquante-deux MCGs a pu être analysé comprenant treize MCGs normo-tolérants, vingt-huit MCGs intolérants au glucose et onze MCGs CFRD.

Etude mesure continue du glucose à l'inclusion	
N	26
Homme / Femme (n)	16/10
Tolérance au glucose sous-groupes (HGPO)	
:	
- Intolérance n (%)	19 (73)
- CFRD n (%)	7 (27)
Age (ans)	24±9
IMC (Kg/m ²)	20±3.6
HbA1C (%)	5.8±0.44
Albumine (g/L)	40.18±3.12
Glycémie à jeun (mg/dl)	86.7±11
Glycémie à 1 heure de l'HGPO (mg/dl)	199.4±46.6
Glycémie à 2 heures de l'HGPO (mg/dl)	184.3±32.4
Insuline à jeun (mUI/L)	6.92±9.50
Peptide C à jeun (µg/L)	1.19±0.39
VEMS (L)	2.13±0.90
VEMS (%)	67.8±26.2
CVF (L)	3.22±1.22
CVF (%)	85.7±22.2
Cure antibiotiques IV (n)	2±1.7

Tableau 4. Caractéristiques de base des patients ayant participé à l'étude des MCGs. Abréviations : HGPO : Hyperglycémie orale provoquée ; CFRD : diabète lié à la mucoviscidose ; IMC : indice de masse corporelle ; VEMS : volume expiratoire forcé en 1 s ; CVF : capacité vitale forcée

2) Effet de Lumacaftor-Ivacaftor sur les paramètres de la MCG

Dans cette population, après un an de traitement par Lumacaftor-Ivacaftor, nous n'avons pas observé de différence significative pour la glycémie moyenne (111mg/dl vs 112mg/dl ; $p=0,906$), pour le temps passé dans la cible thérapeutique entre 70-140mg/dl (83% vs 81 % ; $p=0,301$), pour le temps supérieur à 140mg/dl (14% vs 15% ; $p=0,621$), pour le temps inférieur à 70mg/dl (2,6% vs 3,2% ; $p=0,519$), l'aire sous la courbe supérieure à 140mg/dl (5.016 vs 5.462 ; $p=0,547$) et le nombre de pics supérieur à 200mg/dl (3 vs 4 ; $p=0,516$).

3) Corrélation HGPO et MCG

a) Population totale

Nous avons observé que la glycémie moyenne était positivement corrélée à l'HGPO deux heures (0,51 ; $p=0,0001$), que le temps passé dans la cible à 70-140 mg/dl était négativement corrélé à l'HGPO deux heures (-0,46 ; $p=0,0007$), que le temps passé supérieur à 140 mg/dl était positivement corrélé à l'HGPO deux heures (0,52 ; $p<0,0001$) et que l'aire sous la courbe supérieure à la limite de 140 mg/dl était positivement corrélée à l'HGPO deux heures (0,47 ; $p=0,0005$).

Nous avons constaté que la glycémie moyenne était positivement corrélée à l'HGPO une heure (0,35 ; $p=0,02$), que le temps passé dans la cible entre 70-140 mg/dl était négativement corrélé avec l'HGPO une heure (-0,62 ; $p<0,0001$), que le temps passé supérieur à 140 mg/dl était positivement corrélé avec l'HGPO une heure (0,49 ; $p<0,0004$), que le temps passé inférieur à 70 mg/dl était positivement corrélé avec l'HGPO une heure (0,47 ; $p=0,0008$) et que l'aire sous la courbe supérieur à la limite de 140mg/dl était positivement corrélée à l'HGPO une heure (0,50 ; $p=0,0003$).

Nous avons trouvé que la glycémie moyenne était positivement corrélée à la glycémie à jeun (0,28 ; $p=0,04$), que le temps supérieur à 140 mg/dl était positivement corrélé à la glycémie à jeun (0,29 ; $p=0,04$) et que l'aire sous la courbe supérieure à limite de 140 mg/dl était positivement corrélée à la glycémie à jeun (0,32 ; $p=0,03$).

b) Patients normo-tolérants au glucose

Nous avons constaté que la glycémie moyenne était positivement corrélée à l'HGPO une heure (0,62 ; $p=0,03$), que le temps passé dans la cible à 70-140 mg/dl était négativement corrélé à l'HGPO une heure (-0,76 ; $p=0,004$), que le temps passé supérieur à 140mg/dl était positivement corrélé à l'HGPO une heure (0,65 ; $p=0,02$) et que l'aire sous la courbe supérieure à la limite de 140 mg/dl était significativement corrélée à l'HGPO une heure (0,84 ; $p=0,0006$).

c) Patients intolérants au glucose

Nous avons observé que le temps passé dans la cible de 70-140mg/dl était négativement corrélé avec l'HGPO une heure (-0,54 ; $p=0,009$) et que le temps passé inférieur à 70mg/dl était positivement corrélé à l'HGPO une heure (0,80 ; $p<0,0001$).

d) Patients CFRD

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative entre les différents paramètres de l'HGPO et de la mesure continue du glucose.

4) MCG selon le stade de l'intolérance au glucose

a) Patients normo-tolérants au glucose

Le temps passé dans la cible thérapeutique entre 70-140 mg/dl était similaire entre les patients normo-tolérants et intolérants au glucose (86% vs 84% ; $p=0,97$). De même qu'entre les patients normo-tolérants et ceux présentant un CFRD (86% vs 71% ; $p=0,86$).

Le temps passé supérieur à 140 mg/dl n'était pas différent entre les patients normo-tolérants et intolérants au glucose (11% vs 12% ; $p=0,51$). En revanche, le temps passé supérieur à 140 mg/dl était significativement différent entre les patients normo-tolérants et ceux atteints de CFRD (11% vs 26% ; $p=0,01$) (**figure 9**).

Le temps passé inférieur à 70 mg/dl n'était pas différent entre les patients normo-tolérants et intolérants au glucose (3% vs 4% ; $p=0,94$) ainsi qu'avec les patients présentant un CFRD (3% vs 3% ; $p=0,95$).

b) Patients intolérants au glucose

La différence de temps passé dans la cible thérapeutique entre 70-140 mg/dl était non significative entre les patients intolérants au glucose et les normo-tolérants (84% vs 86% ; $p=0,97$), de même qu'avec les patients atteints de CFRD (84% vs 71% ; $p=0,80$).

Le temps passé supérieur à 140 mg/dl n'était pas significativement différent entre les patients intolérants au glucose et les normo-tolérants (12% vs 11% ; $p=0,51$). Cependant, la différence de temps passé supérieure à 140 mg/dl était significative entre les patients intolérants au glucose et ceux atteints de CFRD (12% vs 26% ; $p=0,02$) (**figure 9**).

Le temps passé inférieur à 70 mg/dl était similaire entre les patients intolérants au glucose et les normo-tolérants (4% vs 3% ; $p=0,94$) mais aussi entre les patients intolérants au glucose et les patients atteints de CFRD (4% vs 3% ; $p=0,99$).

c) Patients présentant un CFRD

La différence de temps passé dans la cible thérapeutique entre 70-140 mg/dl était non significative entre les patients présentant un CFRD et les normo-tolérants (71% vs 86% ; $p=0,86$) de même qu'avec les patients intolérants au glucose (71% vs 84% ; $p=0,80$).

En revanche, la différence de temps passé supérieur à 140 mg/dl était significative entre les patients atteints de CFRD et les normo-tolérants au glucose (26% vs 11% ; $p=0,01$) mais aussi avec les patients intolérants au glucose (26% vs 12% ; $p=0,02$) (**figure 9**).

La différence de temps passé inférieur à 70 mg/dl était non significative entre les patients présentant un CFRD et les normo-tolérants au glucose (3% vs 3% ; $p=0,95$) ainsi qu'avec les patients intolérants au glucose (3% vs 4% ; $p=0,99$).

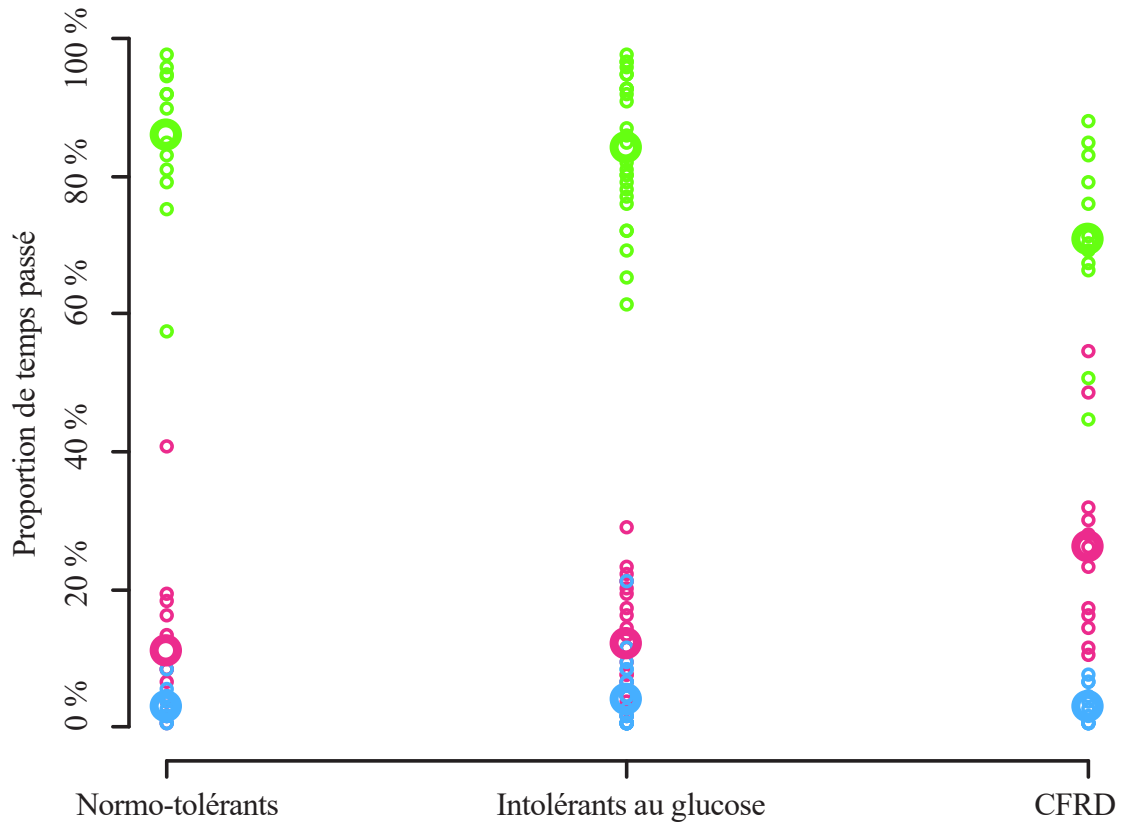


Figure 9. Proportion de temps passé entre 140-70mg/dl (vert), supérieurs à 140 mg/dl (rose), inférieurs à 70 mg/dl (bleu) en fonction du statut glucidique donné à l’HGPO deux heures (normo-tolérant au glucose, intolérant au glucose et CFRD)

5) Analyse de la MCG selon la valeur de la glycémie à la deuxième heure de l'HGPO

Comme vu précédemment avec l'analyse de corrélation on observe une évolution selon un continuum avec une diminution du temps dans la cible thérapeutique entre 70-140 mg/dl, une augmentation du temps supérieur à 140 mg/dl en fonction de l'augmentation de la glycémie à deux heures de l'HGPO. Cependant, les patients considérés comme normo-tolérants au glucose avec des glycémies à deux heures de l'HGPO inférieure à 140mg/l ont au sein de leurs mesures continues du glucose une augmentation non négligeable des valeurs supérieurs à 140 mg/dl mais aussi une diminution du temps dans la cible entre 70-140mg/dl à la mesure continue du glucose (**figure 10**).

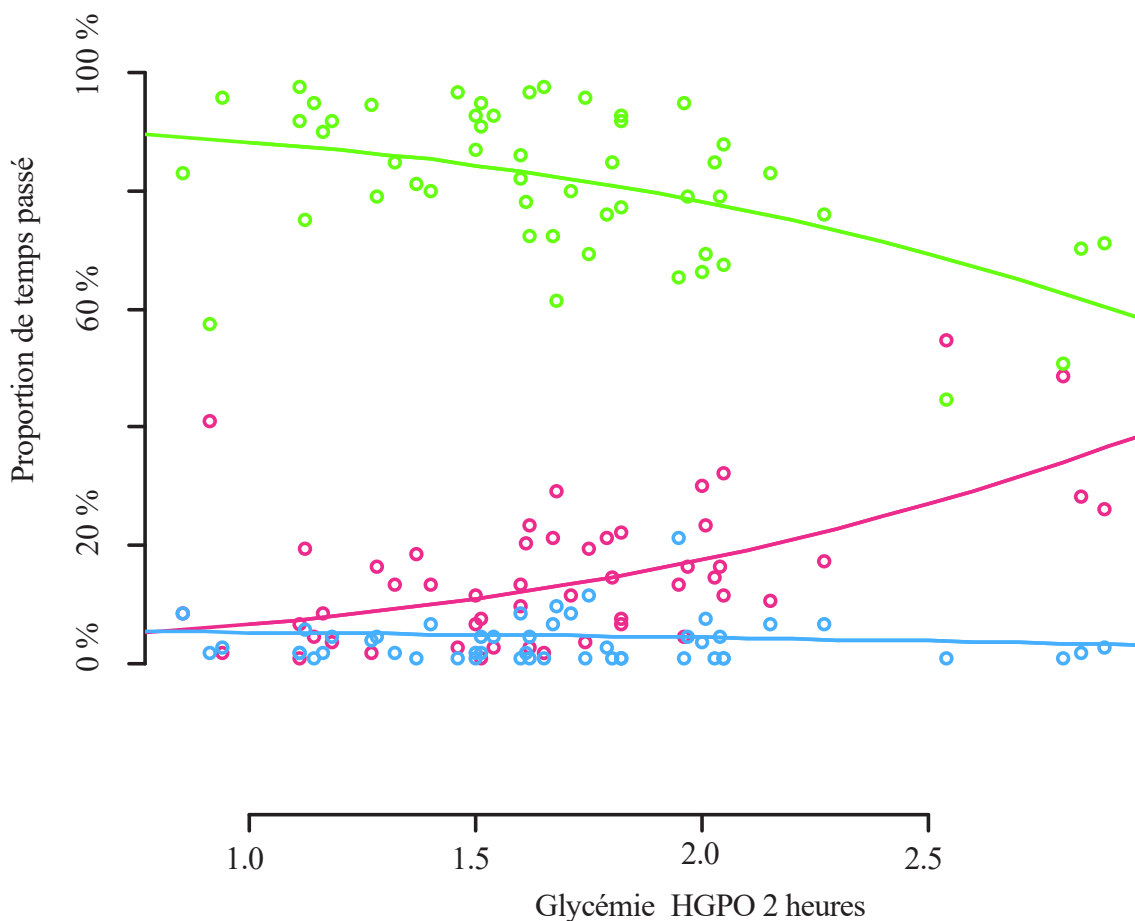


Figure 10. Evolution des paramètres de la mesure continue du glucose, temps entre 70-140 mg/dl (vert), supérieur à 140mg/dl (rose) et inférieur à 70 mg/dl (bleu) en fonction de la glycémie à deux heures de l'HGPO

IV. DISCUSSION

Nous avons mené une étude observationnelle, prospective, multicentrique d'une cohorte de 40 patients atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation delta F508 homozygote et présentant des anomalies de la tolérance au glucose précoce. Nous avons montré une amélioration de la tolérance au glucose après un an de traitement par Lumacaftor-Ivacaftor avec une diminution de la glycémie à deux heures de l'HGPO significative chez les patients traités, une diminution du nombre de patients atteints de CFRD et de patients intolérants au glucose. Il n'y a pas eu d'aggravation de statut glucidique durant cette étude. Chez les patients présentant une amélioration de la tolérance au glucose, la glycémie à 1h et à 2 heures de l'HGPO se retrouvait abaissée de manière significative et chez les patients non améliorés la glycémie à 1heure de l'HGPO se retrouvait majorée manière significative sans modification à deux heures. Nous avons également étudié les mesures continues du glucose de vingt-six de nos patients avant et après traitement par Lumacaftor-Ivacaftor. Notre analyse n'a pas permis de mettre en évidence de différences significatives sur les différents paramètres de la MCG tels que la glycémie moyenne, le temps dans la cible entre 70-140mg/dl et l'aire sous la courbe supérieure à la limite de 140 mg/dl, probablement par manque de puissance. Néanmoins, elle a permis d'identifier des patients présentant des anomalies précoces de la tolérance au glucose alors qu'ils étaient considérés comme normo-tolérants au glucose.

Ces données sont encourageantes et inédites, puisque jusqu'à présent, les études portant sur la tolérance au glucose dans la mucoviscidose après traitement par correcteur ou potentiateur du CFTR sont peu nombreuses et sur des cohortes de faible effectif.

Du fait de son ancienneté, Ivacaftor a été plus étudié dans ce domaine que Lumacaftor-Ivacaftor.

Hayes *et al.* a rapporté le cas d'un jeune homme de 25 ans, hétérozygote pour la mutation (delta F508/G551D) avec un CFRD depuis six ans, corrigé après 9 mois de traitement par Ivacaftor permettant l'arrêt progressif de l'insuline (159). Dans une autre étude de cas, Mutyam *et al.* a rapporté chez une patiente de 31 ans, CFRD, homozygote pour la mutation non-sens W1282X une diminution des besoins en insuline après trois ans de traitement par Ivacaftor (160).

Bellin *et al.* a étudié l'effet d'un mois de traitement par Ivacaftor chez cinq patients porteurs de la mutation G551D, deux avec un CFRD, un avec une intolérance au glucose et deux avec une tolérance au glucose normale (153). Après un mois de traitement, la sécrétion d'insuline lors de l'HGPO était améliorée de 66 à 178% chez tous les sujets sauf celui dont le CFRD était ancien. Les résultats n'étaient cependant pas significatifs ($p=0,07$). Les valeurs plasmatiques du glucose mesurées au cours de l'HGPO n'étaient pas modifiées chez les deux patients présentant un CFRD et chez les deux patients avec une tolérance au glucose normale. Cependant, le patient qui présentait une intolérance au glucose, avait une tolérance au glucose normale après un mois de traitement. En réponse au glucose intraveineux, l'insulinosécrétion s'est retrouvée améliorée de 51 à 346% chez tous les patients sauf pour le patient porteur d'un CFRD débutant non traité. Les résultats n'étaient cependant pas significatifs ($p=0,19$).

Tsabari *et al.* a étudié la sécrétion d'insuline après 16 semaines de traitement par Ivacaftor chez 2 frères et sœurs atteints de mucoviscidose, hétérozygotes pour la mutation S549R (154). Avant le traitement, l'HGPO à deux heures du cas 1 montrait une glycémie indéterminée et celle du cas 2 indiquait la présence d'un CFRD. Après le traitement par Ivacaftor, l'HGPO montrait une amélioration de la sécrétion d'insuline avec une augmentation de la sécrétion précoce d'insuline, résultant en une diminution de l'aire sous la courbe du glucose chez les deux patients. Ces données suggéraient un impact positif de l'Ivacaftor sur l'insulinosécrétion.

Dagan *et al.* a mis en évidence dans une étude rétrospective une amélioration des anomalies de la tolérance au glucose chez 8 patients hétérozygotes pour la mutation S549R traités pendant un an par Ivacaftor (161). Deux des quatre patients avec CFRD à l'inclusion étaient devenus intolérants au glucose après un an de traitement par Ivacaftor. Les trois patients intolérants au glucose lors de l'inclusion avaient retrouvé une tolérance au glucose normale après un an de traitement par Ivacaftor. Le 8ème patient dont la tolérance au glucose initiale était normale, avait une tolérance normale après un an de traitement par Ivacaftor. Cependant les données de l'HGPO et la sécrétion d'insuline n'ont pas été étudiées en détail dans cette étude

Kelly *et al.* a étudié la sécrétion d'insuline, après 16 semaines de traitement par Ivacaftor chez des patients ayant au moins un allèle rendant accessible le traitement par Ivacaftor (155). Douze sujets ont terminé l'étude. A l'inclusion, sept patients avaient une tolérance glucidique normale, quatre une intolérance au glucose précoce (définie par une glycémie à 60 minutes de l'HGPO ≥ 155 mg/dl et une glycémie à 120 minutes de l'HGPO < 140 mg/dl) et un avec une intolérance au glucose. Après 16 semaines de traitement, il n'y avait pas d'évolution significative des anomalies de la tolérance au glucose. En revanche, une amélioration significative de la sécrétion d'insuline était retrouvée associée à une amélioration du VEMS et de l'IMC. Cependant, devant des anomalies de la tolérance du glucose mineures mais aussi par l'absence d'un groupe contrôle, l'étude n'a pas permis de démontrer un impact positif de l'Ivacaftor sur la glycémie.

L'Ivacaftor a montré des résultats intéressants dans l'amélioration de la tolérance au glucose des patients atteints de mucoviscidose mais par son mécanisme d'action il ne concerne que peu de patients, la majorité des patients atteints de mucoviscidose étant homozygotes pour la mutation delta F508. Avant notre étude, seules deux études de faibles effectifs, sur de courtes périodes ont rapporté l'impact du traitement par Lumacaftor – Ivacaftor sur le métabolisme glucidique chez le patient atteint de mucoviscidose avec des résultats discordants.

Thomassen *et al.* ont examiné l'effet de Lumacaftor-Ivacaftor chez 5 patients atteints de mucoviscidose homozygote pour la mutation delta F508 pendant 6 à 8 semaines (157). Le traitement par Lumacaftor-Ivacaftor était suivi d'une amélioration des glycémies à 2 heures de l'HGPO chez 3 patients et d'une aggravation chez 2 patients.

Li *et al.* ont étudié les mesures de la MCG, l'HbA1c et les résultats de l'HGPO de 9 enfants homozygotes pour la mutation delta F508 avant et après l'initiation de Lumacaftor-Ivacaftor (158). Après 29 semaines de traitement, l'HbA1c, la glycémie à jeun se retrouvaient augmentés sans modifications de la glycémie à 1 heure ou à 2 heures de l'HGPO. Cependant, une variabilité glycémique plus faible sur les GCM à 6 mois post-traitement était observée.

Dans notre analyse, nous n'avons pas pu exclure l'impact de l'évolution naturelle de la maladie naturelle. Diverses études ont signalé des améliorations spontanées de la tolérance au glucose, ainsi que des améliorations de l'état nutritionnel et de la fonction respiratoire des patients, chez les patients atteints de mucoviscidose.

Lanng *et al.* dans une étude prospective sur cinq ans portant sur 191 patients atteints de mucoviscidose, montrait une augmentation de la prévalence du CFRD dans le temps passant de 11% à 24% avec une incidence annuelle dépendante de l'âge de 4 à 9% (103). Cependant, ils se sont aperçus que 58% des patients diagnostiqués intolérants au glucose étaient revenus normo-tolérants l'année d'après et que 18 patients diagnostiqués CFRD étaient devenus normo ou intolérant au glucose à un mois.

Milla *et al.* dans une étude prospective sur 4 ans montrait que pour 84 patients atteints de mucoviscidose le statut glucidique évoluait de manière défavorable pour 19% et favorable pour 18% (91).

Scheuing *et al.* dans une étude prospective portant sur 1128 patients atteints de mucoviscidose, avait montré une variabilité spontanée à 1 an du statut glucidique (162). Chez les 434 patients

CFRD à l'inclusion, 41,2% restaient diabétiques, 21,7% devaient normotolérants, 15,2% n'avait plus qu'une glycémie à jeun perturbé sans présenter d'anomalies à l'HGPO, 12% devenaient intolérants au glucose, 9,9 présentait à la fois une intolérance au glucose à l'HGPO. Des résultats similaires étaient observés chez les patients intolérants au glucose à l'inclusion.

Cette variabilité de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose serait liée à une sensibilité à l'insuline fluctuante secondaire aux épisodes inflammatoires plutôt qu'aux variations de la fonction des cellules bêta (163).

En revanche, il est impossible d'exclure le rôle du Lumacaftor-Ivacaftor dans l'amélioration de la tolérance au glucose chez nos patients traités. Plusieurs études sont en faveur de l'implication direct du CFTR dans l'insulinosécrétion induite par le glucose dans les cellules β murines (57) (61) (64) (63), porcines (62) et humaines (63). D'autres sont en faveur d'une implication indirect du CFTR dans l'insulinosécrétion. Ainsi, le CFTR n'impacterait pas la sécrétion d'insuline par une action directe sur les cellules β pancréatiques mais via un mécanisme paracrine impliquant des facteurs pro-inflammatoires sécrétés par les cellules exocrines pancréatiques (55) (56) (57) (58) (60).

Comme pour l'essai randomisée initiale de Wainwright *et al.* (156) et plus récemment l'étude en vie réel de Burgel *et al.* (164), nos données ont clairement révélé un impact positif du traitement par Lumacaftor – Ivacaftor sur l'état nutritionnel et les paramètres respiratoires. Dans l'étude de Burgel *et al.* (164), les patients exposés à Lumacaftor – Ivacaftor avaient présenté une augmentation absolue du VEMS (+ 3,67%), une augmentation de l'indice de masse corporelle (+0,73 kg / m²) et une diminution de 35% des cycles d'antibiotiques par voie intraveineuse alors que les patients qui avaient arrêté le traitement avaient présenté une diminution significative du VEMS, sans amélioration de l'indice de masse corporelle ni diminution des cycles d'antibiotiques intraveineux.

Dans notre étude, après un an de traitement par Lumacaftor-Ivacaftor, nous avons observé une augmentation significative des niveaux d'IMC et d'albuminémie, reflétant une amélioration de l'état nutritionnel. Nous avons également mis en évidence une diminution significative du pourcentage de patients ayant reçu au moins une cure d'antibiothérapie parentérale dans l'année. La fonction pulmonaire (VEMS et CVF) était similaire avant et après le traitement, démontrant l'absence de toute baisse lors du suivi. Aucune différence dans les paramètres respiratoires et nutritionnels n'a été observée à l'inclusion et après un an de traitement entre les patients ayant amélioré ou non leur tolérance au glucose, hormis un IMC plus important chez les patients non améliorés déjà présent à l'inclusion. Nous n'avons pas mis en évidence de différences significatives entre les groupes améliorés et non améliorés dans la variation des paramètres nutritionnels et respiratoires entre l'inclusion et après un an de traitement.

Ces résultats pourraient être en faveur d'une action directe de Lumacaftor-Ivacaftor sur la cellule β dans l'insulinosécrétion et non lié à une amélioration du statut nutritionnel ou de la fonction respiratoire ou d'une diminution du nombre de cures d'antibiotiques. Cependant cette hypothèse est mise à mal devant l'absence d'augmentation des taux de peptide C et d'insulinémie après un an de traitement par Lumacaftor-Ivacaftor que ce soit dans le groupe de patients améliorés ou dans le groupe de patients non améliorés. D'autres études seront encore nécessaires pour déterminer le rôle de CFTR dans l'insulinosécrétion de la cellule β des îlots de Langerhans humains.

Nous avons choisi d'étudier les patients atteints de mucoviscidose présentant une intolérance au glucose ou un diabète nouvellement diagnostiqué car selon notre hypothèse, le traitement par Lumacaftor – Ivacaftor était plus susceptible d'avoir un impact sur la fonction des cellules bêta à ce stade.

Dans ce contexte nous avons voulu évaluer la glycémie à une heure de l'HGPO qui est un des premiers signes d'anomalies de tolérance au glucose dans la mucoviscidose (141) et est également associé à une diminution de la fonction respiratoire (139) (140). Dans notre étude elle diminuait de manière significative dans le groupe de tolérance au glucose améliorée et augmentait de manière significative dans le groupe non améliorée.

Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les valeurs du peptide C et de l'insuline à une et deux heures de l'HGPO après un an de traitement par Lumacaftor-Ivacaftor.

Tsabari *et al.* a étudié la sécrétion d'insuline après 16 semaines de traitement par Ivacaftor chez 2 frères et sœurs atteints de mucoviscidose, hétérozygotes pour la mutation S549R (154). Après le traitement par Ivacaftor, l'HGPO montrait une amélioration de la sécrétion d'insuline avec une augmentation de la sécrétion précoce d'insuline. Ces données suggéraient un impact positif de l'Ivacaftor sur l'insulinosécrétion. Bellin *et al.* lorsqu'il avait étudié l'insulinosécrétion de 5 patients portant la mutation G551D après 8 semaines de traitement par Ivacaftor ne retrouvait pas de hausse significative de l'insulinosécrétion (153).

Dans l'étude de Thomassen *et al.* une amélioration de la sécrétion d'insuline n'a pu être détectée que pour deux des cinq patients de l'étude après 8 semaines de traitement par Lumacaftor-Ivacaftor (157). Une forte amélioration des paramètres glycémiques associée à une augmentation de l'insuline n'avait été détectée que pour un patient, il avait montré une baisse considérable du VEMS au cours des derniers mois avant le début du traitement et stabilisait sa maladie pulmonaire.

Kelly *et al.* a évalué la tolérance au glucose chez les patients atteints de mucoviscidose avec trois tests différents : l'HGPO, les repas test et le test à l'arginine potentialisé. Parmi ces test l'HGPO était considéré comme un bon outil pour définir le statut de tolérance au glucose mais n'était pas approprié pour quantifier la sécrétion d'insuline (155). De plus, la modélisation de

la sécrétion d'insuline et de la sensibilité à l'insuline n'a pas été réalisée dans notre étude en raison de la difficulté à évaluer la sécrétion d'insuline uniquement avec les valeurs d'insuline des différents temps de l'HGPO.

Au sein de notre travail nous sommes intéressés aux valeurs de mesure continue du glucose comme outil de diagnostic précoce des anomalies de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose chez 26 de nos patients pour un total de 52 mesures continues du glucose. Ce faible nombre de MCGs par rapport au nombre initial de patients à l'inclusion s'explique par le fait que dans notre étude de cohorte multicentrique les recherches s'étaient axées sur le critère d'évaluation principale qui était la glycémie à deux heures de l'HGPO.

Nous avons observé une corrélation significative entre des valeurs comme la glycémie moyenne, le temps passé entre 70-140mg/dl, le temps passé supérieur à 140mg/dl avec les valeurs de l'HGPO à 1h et à 2h. Toutefois, nous nous sommes aperçus que la mesure continue du glucose ne nous permettait de discriminer que les patients CFRD des autres patients, probablement par manque de puissance. En effet nous n'avons pas trouver de différence significative entre les patients intolérants au glucose et les patients normo-tolérants pour le temps passé dans la cible entre 70-140mg/dl, supérieur à 140 mg/dl et inférieur à 70 mg/dl.

Néanmoins, la mesure continue du glucose a permis de mettre en évidence des incohérences des valeurs de l'HGPO à deux heures dans le cadre du diagnostic précoce de l'intolérance au glucose dans la mucoviscidose. En effet, nous avons observé dans l'analyse des valeurs individuels de mesures de continu du glucose que les patients considérés comme normo-tolérants au glucose présentaient des valeurs de mesures continues du glucose non négligeable supérieurs à 140 mg/dl et une diminution non négligeable du temps passé entre 70-140 mg/dl.

Ces résultats expliqueraient pourquoi la MCG ne pouvait discriminer les patients normo-tolérants de patients intolérants glucose, les normo-tolérants présentant déjà des anomalies précoces de la tolérance au glucose. Ces observations seraient en corrélation avec les données de la littérature montrant des valeurs pathologiques de mesures continues du glucose malgré un HGPO 2h normale comme un marqueur prédictif précoce d'aggravation de la tolérance au glucose et de CFRD (94) (130) (131).

Le problème est que la MCG est une technique non standardisée et peu reproductible par rapport à l'HGPO. Il serait nécessaire dans l'avenir de déterminer des valeurs seuils de tolérance au glucose à partir de la MCG.

Pour évaluer de manière plus approfondie les anomalies de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose, il faudrait réaliser une étude comparative avec un groupe de patient atteint de mucoviscidose suffisant pancréatique normo-tolérant au glucose avec un groupe de patients intolérants au glucose, un groupe de patients intolérants au glucose devenu normo-tolérants et un groupe contrôle de patients sains.

La première limite de notre étude est son nombre relativement faible de patients. Notre étude a débuté en juin 2016, à un moment où les autorités de régulation françaises autorisaient le remboursement du traitement Lumacaftor – Ivacaftor. Malgré nos tentatives pour recruter plus de patients, dans nos centres, le traitement par Lumacaftor – Ivacaftor a été lancé si rapidement chez les patients éligibles qu'il est devenu difficile de recruter des patients non encore sous traitement par Lumacaftor – Ivacaftor pour obtenir des données glycémiques avant le traitement.

La deuxième limitation est le grand nombre de patients qui n'ont pas pu contribuer aux données de suivi : 15 patients avec des données manquantes à l'HGPO, 14 patients qui ont refusé ou n'ont pas toléré le Lumacaftor-Ivacaftor. Néanmoins, notre étude a impliqué 40 patients dont 26 pour l'analyse de la mesure continue du glucose, le plus grand nombre de patients atteints de mucoviscidose jusqu'à présent rapporté en comparaison avec deux autres études ayant étudié Lumacaftor-Ivacaftor dans les anomalies de la tolérance au glucose (Thomassen et al/ Li et al).

La troisième limitation est la non-randomisation de notre étude. Étant donné que les effets bénéfiques du traitement par Lumacaftor – Ivacaftor en terme ont été démontrés de manière convaincante dans la mucoviscidose et en l'absence d'autres traitements, la randomisation avec un placebo aurait été contraire à l'éthique. En tant que tel, nous avons mené une étude observationnelle prospective, incluant uniquement des patients naïfs de traitement. Les points forts de cette étude sont l'utilisation de données en vie réelles et l'inclusion de résultats de tests de tolérance au glucose à jeun, d'une heure et de deux heures.

Depuis le début de notre étude, des efforts importants ont été faits pour développer de nouvelles thérapies ciblées pour la mucoviscidose.

Comme le Lumacaftor, le Tezacaftor est un correcteur CFTR, permettant une production et un trafic accru de CFTR à la surface cellulaire. L'association Tezacaftor-Ivacaftor (commercialisé sous le nom de Symkevi) est indiqué chez les patients homozygotes ou hétérozygote pour la mutation delta F508 CFTR. Le Tezacaftor présente plusieurs avantages par rapport au Lumacaftor, notamment une incidence réduite de symptômes respiratoires et la capacité de traiter un plus grand nombre de mutations du gène CFTR (165).

Tezacaftor- Ivacaftor a fourni des données prometteuses dans le traitement de la mucoviscidose. Le Tezacaftor-Ivacaftor a été étudié chez 510 patients âgé d'au moins 12 ans et homozygotes

pour la mutation delta F508 (165). Dans cette étude randomisée en double aveugle, les patients ont reçu soit l'association Tezacaftor-Ivacaftor soit un placebo. Les effets sur les changements absolus et relatifs du pourcentage du VEMS prédit en faveur du Tezacaftor-Ivacaftor par rapport au placebo étaient de 4,0% et 6,8%, respectivement ($P < 0,001$). Le taux d'exacerbation pulmonaire était 35% plus faible dans le groupe Tezacaftor-Ivacaftor que dans le groupe placebo ($p = 0,005$). L'incidence des événements indésirables était similaire dans les deux groupes.

Une étude randomisée en double aveugle a analysé les différences entre le Tezacaftor-Ivacaftor, l'Ivacaftor seul et un placebo chez 248 hétérozygotes pour la mutation delta F508 (166). Le Tezacaftor-Ivacaftor a significativement amélioré la VEMS par rapport au placebo (différence de 4,7%, $p < 0,001$). Le Tezacaftor-Ivacaftor s'est également avéré significativement supérieur à l'Ivacaftor seul pour améliorer la VEMS (différence de 2,1%, $p < 0,001$).

Une nouvelle thérapie comprenant associant Ivacaftor, Tezacaftor avec un correcteur du CFTR de nouvelle génération Elexacaftor (commercialisé sous le nom de Trikafta) a montré des résultats prometteurs. Dans un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo sur 403 patients atteints de mucoviscidose homozygote pour la mutation delta F508, Middleton *et al.* a montré que l'association Elexacaftor – Tezacaftor – Ivacaftor par rapport au placebo donnait un pourcentage de VEMS prédit supérieur de 13,8 points à 4 semaines, de 14,3 points supérieurs à 24 semaines, un taux d'exacerbations pulmonaires inférieur de 63%, une amélioration de la qualité de vie respiratoire et une concentration de chlore dans la sueur qui était inférieure de 41,8 mmol par litre ($p < 0,001$ pour toutes les comparaisons) (167).

Dans un autre essai randomisé en double aveugle comparant l'association Elexacaftor – Tezacaftor – Ivacaftor avec l'association Tezacaftor – Ivacaftor sur 107 patients atteints de mucoviscidose homozygote pour la mutation delta F508, Heijermann *et al.* a montré après quatre semaines de traitement que le groupe Elexacaftor – Tezacaftor – Ivacaftor présentait une

amélioration significative du VEMS (+10,4%), une amélioration significative de la qualité de vie respiratoire, une augmentation du poids (+1,6kg), de l'IMC (+0,60kg/m²) et une diminution des concentrations du chlore sudoral (-43,4mmol/l) par rapport au groupe Tezacaftor-Ivacaftor ($p < 0,0001$) (168).

Dans la lignée de notre étude, ces nouvelles thérapies pourraient constituer de nouvelles perspectives dans le traitement des anomalies de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose.

V. CONCLUSION

La mucoviscidose est la maladie autosomique récessive héréditaire la plus fréquente au sein de la population caucasienne, avec une incidence de 1/4000 naissances vivantes en France. Depuis la découverte du gène CFTR en 1989, plus de 2000 mutations ont été identifiées dont la mutation delta F508 qui est la plus fréquente.

L'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose a considérablement augmenté ces dernières années, atteignant actuellement près de 50 ans. Au fur et à mesure que l'espérance de vie progresse, on observe une augmentation de l'incidence des complications extra-pulmonaires dont le diabète lié à la mucoviscidose (CFRD). Le CFRD est une complication majeure dont la prévalence a dramatiquement progressé ces dernières années atteignant près de 20 % des patients porteurs de mucoviscidose en France. Son incidence augmente avec l'âge avec en 2017 en France près de 30% des patients adultes diabétiques. Il constitue un enjeu majeur en termes de morbi-mortalité pour les patients. En effet, le CFRD conditionne la qualité de vie, l'espérance de vie, a un impact péjoratif sur le statut nutritionnel et est responsable d'un déclin accéléré de la fonction pulmonaire. Le contrôle des anomalies de la tolérance du glucose est donc essentiel chez ces patients.

La physiopathologie du CFRD est complexe et imparfaitement comprise à l'heure actuelle. Plusieurs études sont en faveur de l'implication directe du CFTR dans l'insulinosécrétion, d'autres sont en faveur d'une implication indirecte via un mécanisme paracrine impliquant des facteurs pro-inflammatoires sécrétés par les cellules exocrines pancréatiques.

Depuis plusieurs années, la mise sur le marché de traitements potentiateurs et correcteurs du CFTR représente un espoir pour les malades. L'association Lumacaftor-Ivacaftor a déjà montré son bénéfice sur le plan nutritionnel, sur la fonction pulmonaire et les exacerbations. Nous

avons cherché à savoir si l'association Lumacaftor-Ivacaftor pourrait avoir un impact sur les anomalies de la tolérance du glucose.

Nous avons mené une étude observationnelle, prospective, multicentrique d'une cohorte de 40 patients atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation delta F508 homozygote et présentant des anomalies de la tolérance au glucose précoce. Nous avons montré une amélioration de la tolérance au glucose après un an de traitement par Lumacaftor-Ivacaftor avec une diminution de la glycémie à deux heures de l'HGPO significative chez les patients traités, une diminution du nombre de patients atteints de CFRD et de patients intolérants au glucose. Il n'y a pas eu d'aggravation de statut glucidique durant cette étude. Chez les patients présentant une amélioration de la tolérance au glucose, la glycémie à 1h et à 2 heures de l'HGPO se retrouvaient abaissées de manière significative et chez les patients non améliorés la glycémie à 1heure de l'HGPO était majorée de manière significative sans modification à deux heures.

Par ailleurs, en conformité avec les données de la littérature nos résultats ont clairement révélé un impact positif du traitement par Lumacaftor – Ivacaftor sur l'état nutritionnel et les paramètres respiratoires. Après un an de traitement, nous avons observé une augmentation significative des niveaux d'IMC et d'albuminémie, reflétant une amélioration de l'état nutritionnel. Nous avons également mis en évidence une diminution significative du pourcentage de patients ayant reçu au moins une cure d'antibiothérapie parentérale dans l'année. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les groupes améliorés et non améliorés dans la variation des paramètres nutritionnels et respiratoires entre l'inclusion et après un an de traitement.

Nos résultats pourraient suggérer une action directe de Lumacaftor-Ivacaftor dans l'insulinosécrétion, non liée à une amélioration du statut nutritionnel ou à une diminution de l'inflammation locale ou systémique. Lumacaftor-Ivacaftor, en ciblant l'action du CFTR, aurait un impact positif sur la sécrétion précoce d'insuline et donc sur les anomalies de la tolérance

au glucose chez les patients atteints de mucoviscidose homozygotes pour la mutation Delta F508 traités. Cependant, nous n'avons pas pu montrer une augmentation de la sécrétion du peptide C et de l'insuline dans notre travail. Une étude de cohorte de plus grande puissance mesurant insulinosécrétion à jeun avec la mesure de l'HOMA ou la sécrétion d'insuline et du peptide C après stimuli per os, intraveineux ou via divers stimuli non glucosés permettrait d'approfondir le rôle de Lumacaftor-Ivacaftor dans l'insulinosécrétion.

En conformité avec certaines données de la littérature, nous avons également mis en évidence que la glycémie à une heure de l'HGPO en plus de la glycémie à deux heures pouvait jouer un rôle dans le diagnostic précoce des anomalies de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose. Toutefois ces données restent encore controversées et doivent être confirmées dans des essais de plus grande ampleur.

Nous nous sommes également intéressés à l'évolution des différents paramètres de la mesure continue du glucose après un an de traitement par Lumacaftor-Ivacaftor chez vingt-six patients participants à l'étude Glucorrector. Notre analyse n'a pas permis de mettre en évidence de différences significatives sur les différents paramètres de la MCG tels que la glycémie moyenne, le temps dans la cible entre 70-140mg/dl et l'aire sous la courbe supérieure à la limite de 140 mg/dl, probablement par manque de puissance.

Nous nous sommes également intéressés à l'utilisation de la MCG dans le diagnostic précoce des anomalies de la tolérance au glucose dans chez les patients atteints de mucoviscidose. Nous avons pu constater que les paramètres de la MCG étaient significativement corrélés avec les données de l'HGPO. La MCG nous a permis de différencier les patients normo-tolérants et intolérants au glucose des patients présentant un CFRD mais elle ne nous a permis de discriminer les patients normo-tolérants des intolérants au glucose. Le manque de puissance expliquerait également ces résultats. Néanmoins, en conformité avec certaines données de la littérature, la MCG nous a permis d'identifier des patients présentant des anomalies précoces

de la tolérance au glucose alors qu'ils étaient considérés comme normo-tolérants au glucose à l'HGPO deux heures. Ces résultats expliqueraient pourquoi la MCG ne pouvait discriminer les patients normo-tolérants de patients intolérants glucose, les normo-tolérants présentant déjà des anomalies précoces de la tolérance au glucose.

Nos résultats sur les valeurs de l'HGPO mais aussi sur les paramètres de la MCG sont inédits puisque les données de la littérature publiées jusqu'à présent concernaient essentiellement l'Ivacaftor et seulement deux études s'étaient intéressées à l'action de Lumacaftor-Ivacaftor dans les anomalies de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose. Ces études impliquaient de petites séries avec un suivi court et pour celles traitant de Lumacaftor-Ivacaftor leurs résultats étaient discordants.

Nos résultats nécessitent d'être confirmés par des études de cohortes de plus grande ampleur et par l'utilisation de nouveaux groupes comparatifs tels que des patients atteints de mucoviscidose normo-tolérants au glucose et suffisants pancréatiques ou des patients sains. La réalisation d'un essai randomisé en double aveugle avec un groupe contrôle ne nous paraît pas éthique au vu des bénéfices cliniques apportés par Lumacaftor-Ivacaftor en termes de fonction respiratoire et d'impact nutritionnel.

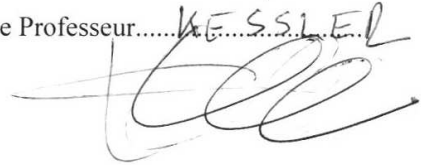
Cependant devant l'arrivée récente de nouvelles thérapies modulatrices du CFTR la réalisation de ces études nous semble compromise.

L'apparition de nouvelles molécules ciblant le CFTR comme l'association Tezacaftor-Ivacaftor ou Elexacaftor – Tezacaftor – Ivacaftor constituent de nouveaux espoirs dans la prise en charge médicamenteuse de la mucoviscidose. Ces nouvelles thérapies pourraient constituer de nouvelles perspectives dans le traitement des anomalies de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose.

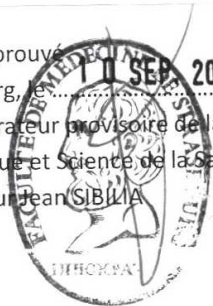
VU

Strasbourg, le... 2 sept. 2020

Le président du Jury de Thèse Professeur..... KESSLER L.



VU et approuvé
Strasbourg, le... 11 SEP 2020
Administrateur provisoire de la Faculté de Médecine,
Maïeutique et Science de la Santé
Professeur Jean SIBILLA



VI. REFERENCES

1. Kelsey R, Manderson Koivula FN, McClenaghan NH, Kelly C. Cystic Fibrosis–Related Diabetes: Pathophysiology and Therapeutic Challenges. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* [Internet]. 28 mai 2019 [cité 8 mai 2020];12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6539575/>
2. Kelly J. Environmental scan of cystic fibrosis research worldwide. *J Cyst Fibros*. 1 mai 2017;16(3):367-70.
3. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros*. 1 sept 2008;7(5):450-3.
4. Spoonhower KA, Davis PB. Epidemiology of Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*. 1 mars 2016;37(1):1-8.
5. Jackson AD, Goss CH. Epidemiology of CF: How registries can be used to advance our understanding of the CF population. *J Cyst Fibros*. 1 mai 2018;17(3):297-305.
6. Stephenson AL, Stanojevic S, Sykes J, Burgel P-R. The changing epidemiology and demography of cystic fibrosis. *Presse Médicale*. 1 juin 2017;46(6, Part 2):e87-95.
7. Boeck KD. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr*. 2020;109(5):893-9.
8. rapport_du_registre_-_donnees_2017.pdf [Internet]. [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_du_registre_-_donnees_2017.pdf
9. Wagner C, Porzio M, Olland A, Reeb J, Greget M, Grenet D, et al. WS19.6 Feasibility and efficacy of combined lung and pancreatic islet transplantation in Cystic Fibrosis-Related Diabetes: a pilot study. *J Cyst Fibros*. 1 juin 2018;17:S36.
10. rapport_registre_2009.pdf [Internet]. [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_registre_2009.pdf
11. Burgel P-R, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J*. 1 juill 2015;46(1):133-41.
12. 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*. 18 avr 2017;166(8):537-46.
13. McCormick J, Mehta G, Olesen HV, Viviani L, Macek M, Mehta A. Comparative demographics of the European cystic fibrosis population: a cross-sectional database analysis. *The Lancet*. 20 mars 2010;375(9719):1007-13.
14. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 8 sept 1989;245(4922):1073-80.

15. Bitonti M, Fritts L, So T-Y. A Review on the Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene Modulators in Pediatric Patients. *J Pediatr Health Care*. 1 mai 2019;33(3):356-64.
16. Bobadilla JL, Macek M, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: A worldwide analysis of CFTR mutations—correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat*. 2002;19(6):575-606.
17. Palomaki GE, Haddow JE, Bradley LA, Fitzsimmons SC. Updated assessment of cystic fibrosis mutation frequencies in non-Hispanic Caucasians. *Genet Med*. mars 2002;4(2):90-4.
18. Jensen TJ, Loo MA, Pind S, Williams DB, Goldberg AL, Riordan JR. Multiple proteolytic systems, including the proteasome, contribute to CFTR processing. *Cell*. 6 oct 1995;83(1):129-35.
19. Fanen P, Wohlhuter-Haddad A, Hinzpeter A. Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications toward genotype-based CF therapies. *Int J Biochem Cell Biol*. 1 juill 2014;52:94-102.
20. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*. 2 juill 1993;73(7):1251-4.
21. Anderson MP, Welsh MJ. Regulation by ATP and ADP of CFTR chloride channels that contain mutant nucleotide-binding domains. *Science*. 18 sept 1992;257(5077):1701-4.
22. Haardt M, Benharouga M, Lechardeur D, Kartner N, Lukacs GL. C-terminal Truncations Destabilize the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator without Impairing Its Biogenesis A NOVEL CLASS OF MUTATION. *J Biol Chem*. 30 juill 1999;274(31):21873-7.
23. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. mai 2008;7(3):179-96.
24. Barrio R. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cystic fibrosis-related diabetes: novel pathogenic insights opening new therapeutic avenues. *Eur J Endocrinol*. 1 avr 2015;172(4):R131-41.
25. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 17 mai 2003;361(9370):1671-6.
26. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 8 sept 1989;245(4922):1066-73.
27. Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, Leal T. Cystic fibrosis: Insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clin Biochem*. 1 oct 2012;45(15):1132-44.
28. Mehta A. CFTR: More than just a chloride channel. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(4):292-8.

29. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):65-124.
30. Deneuveille E, Beucher J, Roussey M. Les manifestations respiratoires de la mucoviscidose. /data/revues/1773035X/00370397/37/ [Internet]. 5 mai 2008 [cité 14 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/158826>
31. Donaldson SH, Boucher RC. Physiopathologie de la mucoviscidose. *Ann Nestlé Ed Fr.* 2006;64(3):101-9.
32. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mars 2006;173(5):475-82.
33. 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.* mai 2001;138(5):699-704.
34. Ronan NJ, Elborn JS, Plant BJ. Current and emerging comorbidities in cystic fibrosis. *Presse Médicale.* 1 juin 2017;46(6, Part 2):e125-38.
35. Chin M, Aaron SD, Bell SC. The treatment of the pulmonary and extrapulmonary manifestations of cystic fibrosis. *Presse Médicale.* 1 juin 2017;46(6, Part 2):e139-64.
36. Kutney K, Donnola SB, Flask CA, Gubitosi-Klug R, O’Riordan M, McBennett K, et al. Lumacaftor/ivacaftor therapy is associated with reduced hepatic steatosis in cystic fibrosis patients. *World J Hepatol.* 27 déc 2019;11(12):761-72.
37. Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, Verleden G, Malfroot A, Vandenplas Y, et al. Gastro-oesophageal reflux and aspiration of gastric contents in adult patients with cystic fibrosis. *Gut.* 1 août 2008;57(8):1049-55.
38. Radpour R, Gourabi H, Dizaj AV, Holzgreve W, Zhong XY. Genetic Investigations of CFTR Mutations in Congenital Absence of Vas Deferens, Uterus, and Vagina as a Cause of Infertility. *J Androl.* 10 sept 2008;29(5):506-13.
39. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The Prevalence of Osteoporosis, Osteopenia, and Fractures Among Adults with Cystic Fibrosis: A Systematic Literature Review with Meta-Analysis. *Calcif Tissue Int.* 1 janv 2010;86(1):1-7.
40. Botton E, Saraux A, Laselve H, Jousse S, Le Goff P. Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis. *Joint Bone Spine.* 1 sept 2003;70(5):327-35.
41. Maisonneuve P, Marshall BC, Knapp EA, Lowenfels AB. Cancer Risk in Cystic Fibrosis: A 20-Year Nationwide Study From the United States. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 16 janv 2013;105(2):122-9.
42. Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Smyth AR, Goss CH. Risk Factors for Chronic Kidney Disease in Adults with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 nov 2011;184(10):1147-52.
43. Rhodes B, Nash EF, Tullis E, Pencharz PB, Brotherwood M, Dupuis A, et al. Prevalence of dyslipidemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 1 janv 2010;9(1):24-8.

44. Hull JH, Garrod R, Ho TB, Knight RK, Cockcroft JR, Shale DJ, et al. Increased augmentation index in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 1 déc 2009;34(6):1322-8.
45. Onady GM, Farinet CL. An adult cystic fibrosis patient presenting with persistent dyspnea: case report. *BMC Pulm Med.* 8 mai 2006;6:9.
46. Perrin FM, Serino W. Ischaemic heart disease – a new issue in cystic fibrosis? *J R Soc Med.* 1 juill 2010;103(Suppl 1):S44-8.
47. Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, Duff A, Lambrecht P, Solé A, et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax.* déc 2014;69(12):1090-7.
48. Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, Goldbeck L, Smith B, Hempstead SE, et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax.* janv 2016;71(1):26-34.
49. rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf
50. Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child.* 1 déc 2011;96(12):1118-23.
51. Programme national de dépistage néonatal de la mucoviscidose : mise en place et résultats préliminaires. /data/revues/03682315/0032SUP1/1S56/ [Internet]. 9 mars 2008 [cité 14 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/114903>
52. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* févr 2017;181S:S4-S15.e1.
53. Robert J-J. Diabète de la mucoviscidose. 2005;8:8.
54. Bogdani M, Blackman SM, Ridaura C, Bellocq J-P, Powers AC, Aguilar-Bryan L. Structural abnormalities in islets from very young children with cystic fibrosis may contribute to cystic fibrosis-related diabetes. *Sci Rep* [Internet]. 8 déc 2017 [cité 10 mai 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5722914/>
55. 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* [Internet]. [cité 16 sept 2019];3(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5931120/>
56. Sun X, Yi Y, Xie W, Liang B, Winter MC, He N, et al. CFTR Influences Beta Cell Function and Insulin Secretion Through Non-Cell Autonomous Exocrine-Derived Factors. *Endocrinology.* 19 juill 2017;158(10):3325-38.

57. Constantinescu AA, Gleizes C, Alhosin M, Yala E, Zobairi F, Leclercq A, et al. Exocrine cell-derived microparticles in response to lipopolysaccharide promote endocrine dysfunction in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 1 mars 2014;13(2):219-26.
58. Abu-El-Haija M, Sinkora M, Meyerholz DK, Welsh MJ, McCray, Jr. PB, Butler J, et al. An Activated Immune and Inflammatory Response Targets the Pancreas of Newborn Pigs with Cystic Fibrosis. *Pancreatology*. nov 2011;11(5):506-15.
59. Maheshwari RR, Jones CJ, Shaw J a. M, White MG. Evaluation of CFTR Expression and Localisation in Human Pancreas. *Diabetes* [Internet]. 1 juill 2018 [cité 9 mai 2020];67(Supplement 1). Disponible sur: https://diabetes.diabetesjournals.org/content/67/Supplement_1/2166-P
60. 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*. avr 2018;41(4):823-30.
61. 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*. 1 oct 2012;122(10):3755-68.
62. Uc A, Olivier AK, Griffin MA, Meyerholz DK, Yao J, Abu-El-Haija M, et al. GLYCEMIC REGULATION AND INSULIN SECRETION ARE ABNORMAL IN CYSTIC FIBROSIS PIGS DESPITE SPARING OF ISLET CELL MASS. *Clin Sci Lond Engl* 1979. janv 2015;128(2):131-42.
63. Edlund A, Esguerra JL, Wendt A, Flodström-Tullberg M, Eliasson L. CFTR and Anoctamin 1 (ANO1) contribute to cAMP amplified exocytosis and insulin secretion in human and murine pancreatic beta-cells. *BMC Med*. 28 mai 2014;12:87.
64. Guo JH, Chen H, Ruan YC, Zhang XL, Zhang XH, Fok KL, et al. Glucose-induced electrical activities and insulin secretion in pancreatic islet β -cells are modulated by CFTR. *Nat Commun* [Internet]. 15 juill 2014 [cité 16 sept 2019];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4104438/>
65. 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*. 1 déc 2015;310(3):E200-12.
66. Edlund A, Pedersen MG, Lindqvist A, Wierup N, Flodström-Tullberg M, Eliasson L. CFTR is involved in the regulation of glucagon secretion in human and rodent alpha cells. *Sci Rep* [Internet]. 7 mars 2017 [cité 16 sept 2019];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5428348/>
67. Huang WQ, Guo JH, Zhang XH, Yu MK, Chung YW, Ruan YC, et al. Glucose-Sensitive CFTR Suppresses Glucagon Secretion by Potentiating KATP Channels in Pancreatic Islet α Cells. *Endocrinology*. 1 oct 2017;158(10):3188-99.
68. Wu T, Rayner CK, Horowitz M. Incretins. In: Herzig S, éditeur. *Metabolic Control* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cité 10 mai 2020]. p. 137-71. (Handbook of Experimental Pharmacology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/164_2015_9

69. Kuo P, Stevens JE, Russo A, Maddox A, Wishart JM, Jones KL, et al. Gastric Emptying, Incretin Hormone Secretion, and Postprandial Glycemia in Cystic Fibrosis—Effects of Pancreatic Enzyme Supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mai 2011;96(5):E851-5.
70. Geyer MC, Sullivan T, Tai A, Morton JM, Edwards S, Martin AJ, et al. Exenatide corrects postprandial hyperglycaemia in young people with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance: A randomized crossover trial. *Diabetes Obes Metab.* 1 mars 2019;21(3):700-4.
71. 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.* 1 juill 1994;79(1):80-5.
72. 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.* mai 1995;154(5):356-61.
73. Cucinotta D, Nibali C, Arrigo T, Benedetto AD, Magazzù G, Cesare ED, et al. Beta Cell Function, Peripheral Sensitivity to Insulin and Islet Cell Autoimmunity in Cystic Fibrosis Patients with Normal Glucose Tolerance. *Horm Res Paediatr.* 1990;34(1):33-8.
74. Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, Kahn BB, Smith SA, Adams KS, et al. Insulin Sensitivity in Cystic Fibrosis. *Diabetes.* 1 août 1994;43(8):1020-6.
75. 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;41(2):217-23.
76. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros.* 1 juill 2013;12(4):318-31.
77. Hardin DS, Leblanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 1 nov 2001;281(5):E1022-8.
78. Beaudoin N, Bouvet GF, Coriati A, Rabasa-Lhoret R, Berthiaume Y. Combined Exercise Training Improves Glycemic Control in Adult with Cystic Fibrosis. *Med Sci Sports Exerc.* févr 2017;49(2):231–237.
79. Colomba J, Netedu SR, Lehoux-Dubois C, Coriati A, Boudreau V, Tremblay F, et al. Hepatic enzyme ALT as a marker of glucose abnormality in men with cystic fibrosis. *PLoS ONE* [Internet]. 18 juill 2019 [cité 10 mai 2020];14(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6638946/>
80. 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.* 1 juill 2019;18(4):551-6.
81. Battezzati A, Bedogni G, Zazzeron L, Mari A, Battezzati PM, Alicandro G, et al. Age- and Sex-Dependent Distribution of OGTT-Related Variables in a Population of Cystic Fibrosis Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 août 2015;100(8):2963-71.

82. 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*. 1 sept 2009;52(9):1858-65.
83. Blackman SM, Commander CW, Watson C, Arcara KM, Strug LJ, Stonebraker JR, et al. Genetic Modifiers of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Diabetes*. 1 oct 2013;62(10):3627-35.
84. Doan LV, Madison LD. Cystic Fibrosis Related Diabetes (CFRD). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545192/>
85. 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;19(S27):64-74.
86. Chamnan P, Shine BSF, Haworth CS, Bilton D, Adler AI. Diabetes as a Determinant of Mortality in Cystic Fibrosis. *Diabetes Care*. févr 2010;33(2):311-6.
87. Adler AI, Shine B, Haworth C, Leelarathna L, Bilton D. Hyperglycemia and Death in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Diabetes Care*. juill 2011;34(7):1577-8.
88. Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes Is Associated With Dramatically Decreased Survival in Female but Not Male Subjects With Cystic Fibrosis. *Diabetes Care*. 1 sept 2005;28(9):2141-4.
89. 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*. 15 janv 2015;191(2):194-200.
90. 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*. 1 janv 2014;43(1):125-33.
91. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in Pulmonary Function in Patients with Cystic Fibrosis Correlate with the Degree of Glucose Intolerance at Baseline. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 sept 2000;162(3):891-5.
92. 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*. 1 déc 2015;110(3):276-84.
93. 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*. nov 2001;32(5):343-50.
94. 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*. 1 juill 2014;13(4):478-84.

95. Boer K de, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1 août 2011;66(8):680-5.
96. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, Johnson J, Holliman R, Baines DL, et al. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 1 avr 2007;6(2):101-9.
97. Altman K, McDonald CM, Michel SH, Maguiness K. Nutrition in cystic fibrosis: From the past to the present and into the future. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(S3):S56-73.
98. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr*. 1 mai 2005;146(5):681-7.
99. White H, Pollard K, Etherington C, Clifton I, Morton AM, Owen D, et al. Nutritional decline in cystic fibrosis related diabetes: the effect of intensive nutritional intervention. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. mai 2009;8(3):179-85.
100. Cheung MS, Bridges NA, Prasad SA, Francis J, Carr SB, Suri R, et al. Growth in children with cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(12):1223-5.
101. Bizzarri C, Montemitro E, Pedicelli S, Ciccone S, Majo F, Cappa M, et al. Glucose tolerance affects pubertal growth and final height of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(2):144-9.
102. Rolon MA, Benali K, Munck A, Navarro J, Clement A, Tubiana-Rufi N, et al. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy*. *Acta Paediatr*. 2001;90(8):860-7.
103. Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ*. 9 sept 1995;311(7006):655-9.
104. Hameed S, Morton JR, Jaffé A, Field PI, Belessis Y, Yoong T, et al. Early Glucose Abnormalities in Cystic Fibrosis Are Preceded by Poor Weight Gain. *Diabetes Care*. févr 2010;33(2):221-6.
105. Alicandro G, Battezzati PM, Battezzati A, Speziali C, Claut L, Motta V, et al. Insulin secretion, nutritional status and respiratory function in cystic fibrosis patients with normal glucose tolerance. *Clin Nutr*. févr 2012;31(1):118-23.
106. Kaminski BA, Goldsweig BK, Sidhaye A, Blackman SM, Schindler T, Moran A. Cystic fibrosis related diabetes: Nutrition and growth considerations. *J Cyst Fibros*. 1 oct 2019;18:S32-7.
107. Roberts R, Speight L, Lee J, George L, Ketchell RI, Lau D, et al. Retinal screening of patients with cystic fibrosis-related diabetes in Wales — A real eye opener. *J Cyst Fibros*. 1 mars 2015;14(2):282-4.
108. Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, Grover T, Walk D, Milla C, et al. Microvascular Complications in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Diabetes Care*. 1 mai 2007;30(5):1056-61.

109. van den Berg JMW, Morton AM, Kok SW, Pijl H, Conway SP, Heijerman HGM. Microvascular complications in patients with cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). *J Cyst Fibros.* 1 nov 2008;7(6):515-9.
110. 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;29(7):568-75.
111. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical Care Guidelines for Cystic Fibrosis–Related Diabetes. *Diabetes Care.* déc 2010;33(12):2697-708.
112. Figueroa V, Milla C, Parks EJ, Schwarzenberg SJ, Moran A. Abnormal lipid concentrations in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 1 juin 2002;75(6):1005-11.
113. Ishimo M-C, Belson L, Ziai S, Levy E, Berthiaume Y, Coderre L, et al. Hypertriglyceridemia is associated with insulin levels in adult cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 1 mai 2013;12(3):271-6.
114. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care.* 1 janv 2019;42(Supplement 1):S13-28.
115. Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros.* oct 2019;18:S3-9.
116. Moran A, Becker D, Casella SJ, Gottlieb PA, Kirkman MS, Marshall BC, et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognostic Implications of Cystic Fibrosis–Related Diabetes. *Diabetes Care.* déc 2010;33(12):2677-83.
117. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* juill 2004;21(7):691-6.
118. 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.* sept 2009;32(9):1626-31.
119. Tommerdahl KL, Brinton JT, Vigers T, Nadeau KJ, Zeitler PS, Chan CL. Screening for Cystic Fibrosis-Related Diabetes and Pre-diabetes: Evaluating 1,5-Anhydroglucitol, Fructosamine, Glycated Albumin, and Hemoglobin A1c. *Pediatr Diabetes* [Internet]. [cité 19 sept 2019];0(ja). Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pedi.12914>
120. Widger J, Hameed S, Ooi CY, Verge C. Using HbA1c as a screening tool for Cystic Fibrosis Related Diabetes. *J Cyst Fibros.* 1 mars 2016;15(2):263-4.
121. Burgess JC, Bridges N, Banya W, Gyi KM, Hodson ME, Bilton D, et al. HbA1c as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros.* 1 mars 2016;15(2):251-7.
122. Boudreau V, Coriati A, Desjardins K, Rabasa-Lhoret R. Glycated hemoglobin cannot yet be proposed as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros.* 1 mars 2016;15(2):258-60.

123. Chan CL, Ode KL, Granados A, Moheet A, Moran A, Hameed S. Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis – A practical guide. *J Cyst Fibros*. 1 oct 2019;18:S25-31.
124. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Validation of Interstitial Fluid Continuous Glucose Monitoring in Cystic Fibrosis. *Diabetes Care*. 1 juin 2003;26(6):1940-1.
125. 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*. janv 2018;65(1):45-51.
126. 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.
127. Hameed S, Jaffé A, Verge CF. Advances in the detection and management of cystic fibrosis related diabetes. *Curr Opin Pediatr*. août 2015;27(4):525–533.
128. Haliloglu B, Gokdemir Y, Atay Z, Abali S, Guran T, Karakoc F, et al. Hypoglycemia is common in children with cystic fibrosis and seen predominantly in females. *Pediatr Diabetes*. nov 2017;18(7):607-13.
129. Prentice BJ, Ooi CY, Verge CF, Hameed S, Widger J. Glucose abnormalities detected by continuous glucose monitoring are common in young children with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 25 févr 2020 [cité 10 août 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199320300576>
130. Schiaffini R, Brufani C, Russo B, Fintini D, Migliaccio A, Pecorelli L, et al. Abnormal glucose tolerance in children with cystic fibrosis: the predictive role of continuous glucose monitoring system. *Eur J Endocrinol*. avr 2010;162(4):705-10.
131. Taylor-Cousar JL, Janssen JS, Wilson A, Clair CGSt, Pickard KM, Jones MC, et al. Glucose >200 mg/dL during Continuous Glucose Monitoring Identifies Adult Patients at Risk for Development of Cystic Fibrosis Related Diabetes. *J Diabetes Res* [Internet]. 2016 [cité 9 août 2020];2016. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5143745/>
132. O’Riordan SMP, Hindmarsh P, Hill NR, Matthews DR, George S, Greally P, et al. Validation of Continuous Glucose Monitoring in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis: A prospective cohort study. *Diabetes Care*. 1 juin 2009;32(6):1020-2.
133. Hameed S, Morton JR, Field PI, Belessis Y, Yoong T, Katz T, et al. Once daily insulin detemir in cystic fibrosis with insulin deficiency. *Arch Dis Child*. mai 2012;97(5):464-7.
134. Frost F, Dyce P, Nazareth D, Malone V, Walshaw MJ. Continuous glucose monitoring guided insulin therapy is associated with improved clinical outcomes in cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2018;17(6):798-803.
135. Mozzillo E, Franzese A, Valerio G, Sepe A, De Simone I, Mazzarella G, et al. One-year glargine treatment can improve the course of lung disease in children and adolescents with cystic fibrosis and early glucose derangements. *Pediatr Diabetes*. mai 2009;10(3):162-7.

136. Chan CL, Vigers T, Pyle L, Zeitler PS, Sagel SD, Nadeau KJ. Continuous glucose monitoring abnormalities in cystic fibrosis youth correlate with pulmonary function decline. *J Cyst Fibros*. 1 nov 2018;17(6):783-90.
137. 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;16(1):10-5.
138. O’Riordan SM, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(s12):43-50.
139. Brodsky J, Dougherty S, Makani R, Rubenstein RC, Kelly A. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. févr 2011;34(2):292-5.
140. Coriati A, Ziai S, Lavoie A, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R. The 1-h oral glucose tolerance test glucose and insulin values are associated with markers of clinical deterioration in cystic fibrosis. *Acta Diabetol*. 1 juin 2016;53(3):359-66.
141. Sheikh S, Putt ME, Forde KA, Rubenstein RC, Kelly A. Elevation of one hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing. *Pediatr Pulmonol*. oct 2015;50(10):963-9.
142. 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*. 1 juill 2014;99(7):2486-93.
143. Ode KL, Chan CL, Granados A, Moheet A, Moran A, Brennan AL. Cystic fibrosis related diabetes: Medical management. *J Cyst Fibros*. 1 oct 2019;18:S10-8.
144. Russell-Jones D, Bode BW, Block CD, 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*. 1 juill 2017;40(7):943-50.
145. 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*. 4 juill 2017;318(1):33-44.
146. Hardin DS, Rice J, Rice M, Rosenblatt R. Use of the insulin pump in treat cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros*. 1 mai 2009;8(3):174-8.
147. 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. *Diabetes Care*. oct 2009;32(10):1783-8.
148. 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*. 1 févr 2018;6(2):114-21.

149. Gnanapragasam H, Mustafa N, Bierbrauer M, Andrea Providence T, Dandona P. Semaglutide in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1 juill 2020 [cité 1 juin 2020];105(7). Disponible sur: <https://academic-oup-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/jcem/article/105/7/dgaa167/5814040>
150. Brennan A, Elisaus P, Bianco B, Cottam S, Pickles J, Tofeek K, et al. P301 Metformin tolerability in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 1 juin 2019;18:S142.
151. Onady GM, Langdon LJ. Insulin versus oral agents in the management of Cystic Fibrosis Related Diabetes: a case based study. *BMC Endocr Disord*. 21 juin 2006;6:4.
152. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 3 nov 2011;365(18):1663-72.
153. Bellin MD, Laguna T, Leschyshyn J, Regelman W, Dunitz J, Billings J, et al. Insulin Secretion Improves in Cystic Fibrosis Following Ivacaftor Correction of CFTR: A Small Pilot Study. *Pediatr Diabetes*. sept 2013;14(6):417-21.
154. Tsabari R, Elyashar HI, Cymberknowh MC, Breuer O, Armoni S, Livnat G, et al. CFTR potentiator therapy ameliorates impaired insulin secretion in CF patients with a gating mutation. *J Cyst Fibros*. mai 2016;15(3):e25-7.
155. Kelly A, De Leon DD, Sheikh S, Camburn D, Kubrak C, Peleckis AJ, et al. Islet Hormone and Incretin Secretion in Cystic Fibrosis after Four Months of Ivacaftor Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 févr 2019;199(3):342-51.
156. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 16 juill 2015;373(3):220-31.
157. Thomassen JC, Mueller MI, Alejandro 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*. mars 2018;17(2):271-5.
158. 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*. janv 2019;18(1):144-9.
159. Hayes D, McCoy KS, Sheikh SI. Resolution of Cystic Fibrosis–related Diabetes with Ivacaftor Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 29 août 2014;190(5):590-1.
160. Mutyam V, Libby EF, Peng N, Hadjiliadis D, Bonk M, Solomon GM, et al. Therapeutic benefit observed with the CFTR potentiator, ivacaftor, in a CF patient homozygous for the W1282X CFTR nonsense mutation. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. janv 2017;16(1):24-9.
161. Dagan A, Cohen-Cymberknoh M, Shteinberg M, Levine H, Vilozni D, Bezalel Y, et al. Ivacaftor for the p.Ser549Arg (S549R) gating mutation – The Israeli experience. *Respir Med*. oct 2017;131:225-8.

162. Scheuing N, Holl RW, Dockter G, Hermann JM, Junge S, Koerner-Rettberg C, et al. High Variability in Oral Glucose Tolerance among 1,128 Patients with Cystic Fibrosis: A Multicenter Screening Study. PLoS ONE [Internet]. 13 nov 2014 [cité 16 sept 2019];9(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4231037/>
163. Sterescu AE, Rhodes B, Jackson R, Dupuis A, Hanna A, Wilson DC, et al. Natural History of Glucose Intolerance in Patients with Cystic Fibrosis: Ten-Year Prospective Observation Program. J Pediatr. 1 avr 2010;156(4):613-7.
164. Burgel P-R, Munck A, Durieu I, Chiron R, Mely L, Prevotat A, et al. Real-Life Safety and Effectiveness of Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 15 2020;201(2):188-97.
165. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. N Engl J Med. 23 2017;377(21):2013-23.
166. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Phe508del and a Residual Function Mutation. N Engl J Med. 23 nov 2017;377(21):2024-35.
167. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med. 7 nov 2019;381(19):1809-19.
168. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. The Lancet. 23 nov 2019;394(10212):1940-8.

VII. ANNEXES

Publication scientifique :

- Effect of one-year lumacaftor–ivacaftor treatment on glucose tolerance abnormalities in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 1 sept 2020;19(5):712-6.

Communication orale :

- Juin 2018 : Présentation orale au 41st EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE à Belgrade. *Observational study of glucose tolerance abnormalities in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR treated by lumacaftor-ivacaftor.* Bastien Misgault, Strasbourg, France.

Communications affichées :

- Congrès annuel de la Société Francophone du Diabète à Nantes du 20 au 23 mars 2018 : *Etude des anomalies de la tolérance au glucose chez le patient atteint de mucoviscidose delta F508 homozygote traité par lumacaftor-Ivacaftor.* Bastien Misgault, Eva Chatron, Isabelle Durieu, Laurent Mely, Michel Abély, Leila Bounyar, Michele Porzio, Laurence Weiss, Romain Kessler, Laurence Kessler
- Congrès annuel de la Société Francophone du Diabète à Marseille du 26 au 29 mars 2019 : *Amélioration des anomalies de la tolérance au glucose chez le patient atteint de mucoviscidose traité par Ivacaftor-Lumacaftor : étude cas-témoin.* Bastien Misgault, Eva Chatron, Isabelle Durieu, Laurent Melly, Michel Abély, Leila Bounyar, Michel Porzio, Laurence Weiss, Romain Kessler, Laurence Kessler

Université
de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :
- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : MISGAULT

Prénom : Bashem

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

A Strasbourg, le 07/09/2020

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

