

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2021/2022

N° : 81

**THÈSE**  
**PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État

Mention DES Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques

PAR

Luc RAKOTOARISOA

Né le 23/12/1993 à Antananarivo - Madagascar

**Impact de la fonction exocrine du pancréas sur la**  
**tolérance au glucose dans la mucoviscidose**

Présidente et Directrice de thèse : Laurence KESSLER, Professeur

Membres du Jury : Romain KESSLER, Professeur

Michel ABELY, Professeur

Laurence WEISS, Docteur

## FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition MARS 2022  
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université**
- **Doyen de la Faculté**
- **Premier Doyen de la Faculté**
- **Doyens honoraires :** (1976-1983)  
(1983-1989)  
(1989-1994)  
(1994-2001)  
(2001-2011)
- **Chargé de mission auprès du Doyen**
- **Responsable Administratif**

M. DENEKEN Michel  
M. SIBILIA Jean  
M. DERUELLE Philippe  
M. DORNER Marc  
M. MANTZ Jean-Marie  
M. VINCENDON Guy  
M. GERLINGER Pierre  
M. LUDES Bertrand  
M. VICENTE Gilbert  
M. STEEGMANN Geoffroy



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 Séiamak      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)

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 P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	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 : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
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 Hautepierre	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 / HP	48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> 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 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	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 Ophthalmologie
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
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
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 - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> : 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 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
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 / Hôp. 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
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 / HP	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 / Hôp. 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 Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté
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 <b>Hématologie</b> ; 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)
GARNON Julien P0221	NRP6 NCS	• 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 - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
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 - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> : médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOÏCHOT 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
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	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
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	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 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. 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 - Serv. 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 Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, 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 Hautepierre	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 Hautepierre	42.01 <b>Anatomie</b>
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 <b>Cancérologie</b> ; 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 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; 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
MENARD Didier P0222	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU- SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRP6 NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. 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-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépatodigestif 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 ; <b>Radiothérapie</b> 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-chirurgical 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	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépatodigestif 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 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Haute-pierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; 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 Haute-pierre	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 - Serv. d'Hépatodigestif 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
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRP6 NCS	• 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 Haute-pierre	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)
SANANES Nicolas P0212	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; 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
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Camen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; 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'Hépatodigestif et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. 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 Tête et Cou - CETD - 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 / Faculté	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
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation</li> <li>- Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP</li> <li>- Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU</li> </ul>	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Tête et Cou</li> <li>- Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre</li> </ul>	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie  
\* : 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  
Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)  
Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur  
(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018  
(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017  
(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017  
(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 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	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO</li> <li>- Service de Soins palliatifs / NHC</li> </ul>	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Hépatodigestif</li> <li>- Service de Gastro-Entérologie - NHC</li> </ul>	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC</li> </ul>	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Tête-Cou</li> <li>- Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP</li> </ul>	

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

MO142	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
	Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
	Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 <b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
	Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
	BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme 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)
	Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
	CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
	Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.01 Neurochirurgie
	CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
	CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
	CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
	Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
	DALI-YOUCEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
	DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
	Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
	FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
	FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
	GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
	GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
	GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	HUBELE Fabrice M0033		• 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
	KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	KOCH Guillaume M0126		- 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 Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
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 maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.01 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.04 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.02 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 - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF 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 : <b>Bactériologie</b> -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
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
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 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	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 : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; 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
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.01 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	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> 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 I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joff rey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166

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 MIRALLES Célia	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	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) Pre
Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015) Pr
Ass. GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

---

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

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

---

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

Dre DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELMÉ 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	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• 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	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• 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 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)**  
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)  
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)  
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)  
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**  
DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)  
DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)  
HERBRECHT Raoul (Hématologie)  
STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

---

## 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  
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01  
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21  
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12  
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95  
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10  
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16  
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18  
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04  
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17  
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95  
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20  
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03  
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19  
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99  
BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10  
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86  
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18  
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15  
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15  
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95  
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18  
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20  
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12  
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16  
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00  
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11  
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17  
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17  
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19  
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13  
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10  
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02  
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16  
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09  
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13  
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04  
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21  
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14  
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18  
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06  
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04  
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98  
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17  
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11  
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04  
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18  
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06  
KREMER Michel / 01.05.98  
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18  
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07  
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08  
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07  
KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98  
LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98  
LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19  
LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95  
LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10  
LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16  
MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03  
MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13  
ORL / 01.09.10is (Génétique) / 01.09.16  
MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14  
MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94  
MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19  
MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16  
MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99  
MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07  
MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13  
MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10  
MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11  
MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09  
OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13  
PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15  
PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15  
Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11  
PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19  
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18  
REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98  
RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02  
RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10  
SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14  
SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20  
SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04  
SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01  
SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11  
SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12  
SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06  
STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10  
STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09  
STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15  
STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03  
TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06  
TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02  
TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08  
VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16  
VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13  
VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08  
WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09  
WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21  
WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13  
WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15  
WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96  
WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

### 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 Graff enstaden 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  
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

## SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

## **REMERCIEMENTS**

**À Madame le Professeur Laurence Kessler, Directrice et Présidente de thèse,** je tiens à vous adresser mes sincères remerciements pour le temps que vous m'avez accordé tout au long de ce travail de thèse. Merci pour les conseils et l'accompagnement que vous m'avez octroyés. Avec vous, nous avons partagé notre passion pour la diabétologie. Merci pour le soutien que vous m'avez accordé tout au long de mon parcours. Je suis honoré et chanceux de vous avoir comme mentor et suis honoré de continuer d'apprendre encore plus auprès de vous pour mes futurs projets dans ce domaine si captivant de la diabétologie.

**À Monsieur le Professeur Michel Abély,** veuillez accepter mes sincères remerciements pour le temps que vous m'accordez afin d'évaluer mon travail et d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

**À Monsieur le Professeur Romain Kessler,** je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour avoir accepté de faire partie de mon jury et d'apporter votre point de vue et votre expérience.

**À Madame le Docteur Laurence Weiss,** je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de thèse et espère collaborer avec vous et votre équipe pour de futurs projets sur la thématique de la mucoviscidose.

**À Monsieur le Docteur François Lefebvre,** merci de m'avoir accompagné tout au long de ce projet et notamment de votre aide précieuse pour les analyses statistiques réalisées.

**À Monsieur le Docteur Laurent Meyer,** merci beaucoup de m'avoir soutenu durant ces années d'internat. Ma rencontre avec toi fut un réel bonheur. Tu n'as eu cesse de me soutenir dans chacun de mes projets. Merci de m'avoir tendu ton bras quand mon moral était au plus bas.

**À l'ensemble des médecins qui m'ont accompagné tout au long de mon internat,** le Professeur Bernard Goichot, le Professeur Nathalie Jeandidier, le Professeur Alain Pradignac, le Docteur Thibault Bahougne, le Docteur Françoise Ortega, le Docteur Sylvie Boullu-Sanchis, le Docteur Philippe Baltzinger, le Dr Clémence Canel, je vous vous témoigne ma sincère reconnaissance pour avoir partagé vos connaissances et votre bienveillance envers moi.

**À toute l'équipe de néphrologie du CH de Haguenau et de maladie vasculaire du CHU de Strasbourg,** je suis honoré d'avoir pu faire partie de votre équipe durant mon parcours. Vous m'avez beaucoup appris pendant ces courts moments passés ensemble.

**À toute l'équipe paramédicale d'endocrinologie, diabétologie et nutrition**, merci beaucoup pour votre gentillesse et votre bienveillance, les cafés et les petits gâteaux.

**À tous mes chers amis co-internes**, je tiens à vous dire mille merci pour ces moments passés ensemble, dans la joie comme dans la tristesse ou la colère.

**À mes anciens et actuels co-internes d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques**, Clothilde, Marion, Bastien, Marine, Adrien, Sarah, Youssef, Clémentine, Léonie, Ninon, Grégoire, Pauline, j'ai adoré travailler avec vous ! Merci pour ces moments passés ensemble.

**À mes co-internes de médecine interne**, Emilie, Chrissy, Guillaume, Adélaïde, Arnaud, Merci de m'avoir accompagné durant ce tout premier semestre d'internat. Mention spéciale à Emilie avec qui on a affronté des moments très durs, mais aussi des énormes éclats de rires.

**À mes co-internes de néphrologie**, Briec et Kaya, mille merci pour ces moments passés ensemble et ces fous rires. J'ai passé de très bons moments en votre compagnie.

**À mes co-internes de maladie vasculaire**, Victor, Anaïs, Gora, Quentin, ce fut bref mais nous avons tellement rigolé ensemble durant ce semestre en maladie vasculaire.

**À tous les externes** avec qui j'ai eu l'occasion de travailler. Je vous souhaite le meilleur pour votre parcours.

**À toute l'équipe de l'UMR 1260**, le Professeur Florence Toti, le Professeur Nadia Jesel, Fotéini, Amira, Noura, Hanine, Fatiha, Merci de m'avoir accueilli au sein de votre équipe tout au long de cette dernière année de Master 2.

**À Mathieu, Laurence, Marie, Dean, Morgane, Marie**, je suis heureux et honoré d'être votre ami. Merci beaucoup d'avoir été là pour moi durant ces années communes en médecine.

**À Clémence et Marion**, merci de m'avoir accompagné tout au long de cette année fastidieuse, difficile et assez longue. Petite mention particulière à Clem avec qui on partage la même passion et les mêmes ambitions. J'espère que Reims et Strasbourg collaborerons pour de futurs grands projets.

**À tous les anciens et actuels membres de l'église FJKM Strasbourg Famonjena**, faisant partie d'une même famille maintenant depuis 10 ans, je vous adresse mes plus sincères remerciements. Vous étiez toujours là pour moi depuis le début de mon aventure en médecine.

**À toute ma famille de Madagascar**, je tiens à vous remercier mille fois de m'avoir éduqué, aimé et encouragé tout au long de ces années. Le « Litakely » ou « Lioka Rabetokotany » ou « Rabekonetaka » que je suis et parti loin de vous, mais sachez que vous m'avez toujours accompagné dans mon cœur durant ces années passées en France.

**À mon meilleur pote et témoin**, Jimmy, merci beaucoup pour tout ce que tu as fait pour moi. Je te suis vraiment reconnaissant pour ton soutien et ton aide.

**À ma grand-mère et mon grand-père**, vous êtes partis beaucoup trop tôt. Sachez que sans vous, je ne serai pas ce que je suis aujourd'hui. Je n'ai eu de cesse de penser à ce que vous m'aviez dit durant toutes mes années d'études : « Mba hendry dia mianara tsara ! »

**À ma chère grande sœur adorée**, Claudéricka, je ne saurais comment t'exprimer mes sincères remerciements. Tu es et tu resteras toujours un modèle pour moi. Etant petit, je t'admirais déjà pour ton courage, ton indépendance et ton optimisme. Contrairement à toi, j'ai été plutôt distrait mais grâce à toi j'ai su reconnaître la vraie valeur de l'effort. Je resterai toujours ton petit frère adoré.

**À Papa Marius et mon frère Loïc**, ça ne fait que quelques années que nous nous connaissons mais vous n'avez cessé de m'encourager dans tout ce que j'ai fait. Je vous remercie pour tout et je suis très heureux de vous avoir dans notre famille.

**À Mama**, tu es ma source d'inspiration dans la vie. Tu t'es battue toute seule pour que tes enfants puissent devenir des personnes honnêtes et honorables. Durant ces 29 dernières années, tu n'as pas arrêté de me pousser au-delà de mes limites. Tous les efforts et le travail que j'ai réalisés, je les ai fait pour que tu sois fière de moi. Tu as sacrifié tant de choses pour que je puisse réussir et je te serai éternellement reconnaissant ma chère maman d'amour.

**À ma chère et tendre femme malala**, Mialy, avec toi, je suis l'homme le plus heureux et le plus chanceux en ce monde. Tu a été toujours présente pour moi dans les pires et dans les meilleurs moments durant ces 10 années d'étude. Tu ne m'as jamais laissé abandonner quand je traversais des moments difficiles. Mais nous avons aussi fêté ensemble chaque petit pas réalisé durant tout ce long parcours de 10 ans. Encore merci merci merci ma chérie. Sans toi, je ne serais pas l'homme que je suis aujourd'hui.

## ABRÉVIATIONS

**ADO** : AntiDiabétiques Oraux

**AG** : Acides Gras

**AMPc** : Adénosine MonoPhosphate cyclique

**ARNm** : Acide Ribonucléique messager

**ATP** : Adénosine TriPhosphate

**AUC** : Aire sous la courbe

**CACC** : *Calcium Chlore Channel*

**CF** : *Cystic Fibrosis*

**CFLD** : *Cystic Fibrosis Liver Disease*

**CFRD** : *Cystic Fibrosis-Related Diabetes*

**CFTR** : *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*

**CGM** : *Continuous Glucose Monitoring*

**CPT** : Capacité Pulmonaire Totale

**CRCM** : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

**CVF** : Capacité Vitale Fonctionnelle

**DEM25-75** : Débit Expiratoire Maximal 25% et 75%

**DM** : Diabète de la Mucoviscidose

**DNN** : Dépistage Néonatal

**DOM-TOM** : Départements et Territoires d'Outre-Mer

**EMA** : *European Medicines Agency*

**ENaC** : *Epithelial Sodium Channel*

**EP** : Enzymes Pancréatiques

**FDA** : *Food and Drug Administration*

**FE-1** : Elastase-1 Fécale

**G0** : Glycémie veineuse à jeun

**G1h** : Glycémie à 1 heure de l'HGPO

**G2h** : Glycémie à 2 heures de l'HGPO

**GIP** : *Gastric Inhibitory Polypeptide*

**GLP1** : Glucagon Like Peptide-1

**HbA1c** : Hémoglobine glyquée A1c

**HGPO** : HyperGlycémie Provoquée par voie Orale

**HTAP** : HyperTension Artérielle Pulmonaire

**IGT** : *Impaired Glucose Tolerance*

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**IP** : Insuffisant Pancréatique

**IPE** : Insuffisance Pancréatique Exocrine

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**MCG** : Mesure Continue du Glucose

**NBD** : *Nucleotid Binding Domain*

**NGT** : *Normal Glucose Tolerance*

**NO** : Monoxyde d'azote

**OGTT** : *Oral Glucose Tolerance Test*

**PI** : *Pancreatic Insufficiency*

**PKA** : Protéine Kinase A

**PS** : *Pancreatic Sufficiency*

**PTAIP** : Pancréatectomie Totale avec Autogreffe d'Ilots Pancréatiques

**pwCF** : *people with Cystic Fibrosis*

**RD** : *Regulator Domain*

**RGO** : Reflux Gastro-Œsophagiens

**SP** : Suffisant Pancréatique

**TIR** : Trypsine ImmunoRéactive

**TIR\*** : Time In Range

**TMD** : *TransMembrane Domain*

**VEMS** : Volume Expiré Maximal en 1 Seconde

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

**VPN** : Valeur Prédictive Négative

**VPP** : Valeur Prédictive Positive

## **TABLE DES MATIERES**

<b>I. Introduction :</b> .....	<b>20</b>
A. Généralités sur la mucoviscidose.....	20
1. Epidémiologie .....	20
2. Une maladie d'origine génétique.....	24
3. De la physiologie à la physiopathologie .....	28
4. Du dépistage au diagnostic.....	28
5. Prise en charge : .....	30
6. Modulateurs de CFTR : une révolution dans le traitement de la mucoviscidose.....	31
7. Atteinte multi-organique de la mucoviscidose .....	34
B. Les anomalies pancréatiques de la mucoviscidose .....	41
1. Atteinte du pancréas exocrine .....	41
2. Atteinte de la fonction endocrine du pancréas .....	59
3. Interaction entre atteinte exocrine et endocrine du pancréas dans la mucoviscidose.....	78
<b>II. Impact de la fonction exocrine du pancréas sur les anomalies de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose : étude observationnelle multicentrique.....</b>	<b>85</b>
A. Introduction .....	85
B. Méthodes .....	87
C. Résultats .....	88
1. Caractéristiques de la population initiale.....	88
2. Comparaison des paramètres de MCG chez les NGT selon leur fonction pancréatique exocrine.....	91
3. Comparaison des paramètres de MCG chez les IG selon la fonction pancréatique exocrine.....	93
D. Références.....	94
<b>III. Comparison of Continuous Glucose Monitoring in Cystic Fibrosis Patients with or without Pancreatic Exocrine Insufficiency .....</b>	<b>96</b>
Cf Article	
<b>IV. Discussion :</b> .....	<b>102</b>
<b>V. Bibliographie générale.....</b>	<b>105</b>
<b>VI. Annexes .....</b>	<b>128</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

<b>Figure 1</b> : Prévalence mondiale de la mucoviscidose.....	20
<b>Figure 2</b> : Prévalence de la mucoviscidose en France estimée en nombre de malades pour 100.00 habitants.....	22
<b>Figure 3</b> : Evolution du nombre de sujets atteints de mucoviscidose en France de 1992 à 2020.....	23
<b>Figure 4</b> : Du gène à la protéine CFTR.....	25
<b>Figures 5</b> : Classification des mutations du gène CFTR.....	25
<b>Figure 6</b> : Diagnostic de la mucoviscidose à partir du dosage du TIR et de l'analyse génétique moléculaire : arbre décisionnel.....	30
<b>Figure 7</b> : Expressions cliniques et complications de la mucoviscidose.....	34
<b>Figure 8</b> : Modèle conceptuel d'évaluation du risque de pancréatite aiguë dans la mucoviscidose.....	50
<b>Figure 9</b> : Evolution de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose.....	59
<b>Figure 1 article</b> : Comparaison des paramètres de MCG selon la fonction pancréatique exocrine des patients avec une tolérance au glucose normale.....	92

## LISTE DES TABLEAUX :

<b>Tableau 1</b> : Posologie de supplémentation en enzyme pancréatique selon l'âge.....	55
<b>Tableau 2</b> : Recommandations européennes d'apport journalier en calcium.....	57
<b>Tableau 3</b> : Classification de la tolérance au glucose selon les résultats de l'HGPO.....	65
<b>Tableau 1 article</b> : Caractéristique des participants à l'inclusion.....	90
<b>Tableau 2 article</b> : Comparaison des paramètres de MCG selon la fonction pancréatique exocrine des patients avec une tolérance au glucose normale.....	92
<b>Tableau 3 article</b> : Comparaison des paramètres de MCG selon la fonction pancréatique exocrine des patients avec intolérance au glucose.....	93

# I. Introduction :

## A. Généralités sur la mucoviscidose

### 1. Epidémiologie

#### a) Au niveau mondial

La mucoviscidose est la maladie rare la plus fréquente dans la population caucasienne avec une incidence estimée entre 1/3000 et 1/6000 (1,2).

A l'échelle mondiale, la mucoviscidose touche environ 105352 personnes (1). La prévalence et l'incidence de la mucoviscidose varient selon les régions en raison d'une différence de conservation des mutations au cours de l'évolution et d'une différence d'accès au dépistage (**Figure 1**).

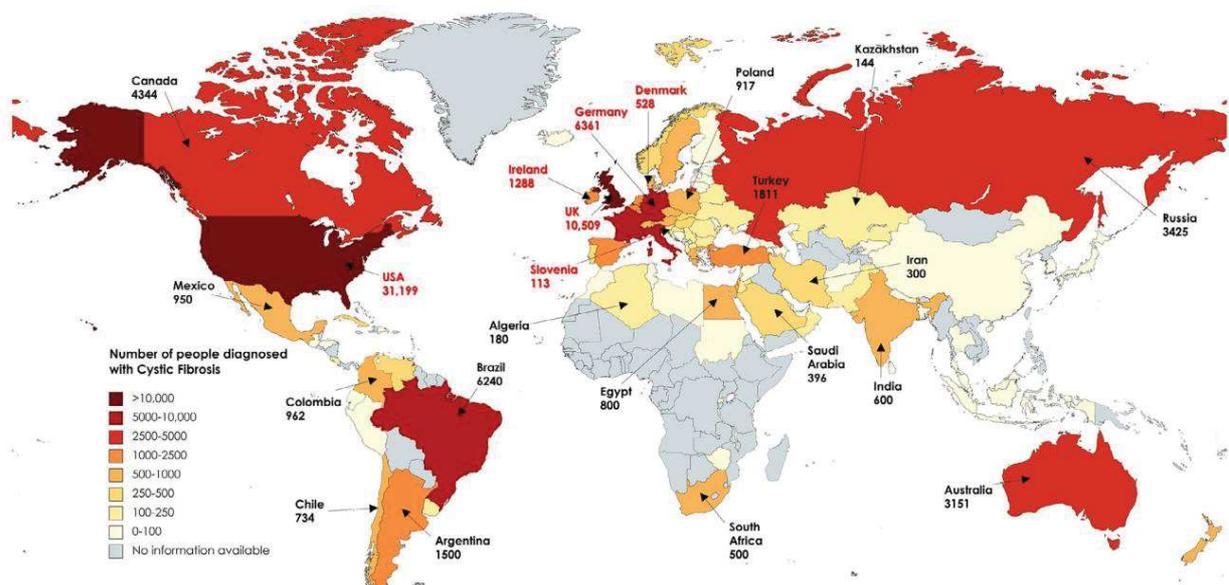


Figure 1 : Prévalence mondiale de la mucoviscidose (1).

Au niveau européen, on dénombre 47650 patients avec une incidence allant de 1/353 en Irlande à 1/25 000 en Finlande. L'incidence est en moyenne plus élevée en Europe de l'Est (1/4500) qu'en Europe du Nord et Centrale (1/6000).

Au niveau des territoires nord-américains, on compte respectivement 37002 et 10034 patients au Canada et aux Etats-Unis, avec des incidences à 1/3300 et 1/4000. Les chiffres sont particulièrement élevés au niveau de certaines communautés telles que les Amish dans l'Etat de l'Ohio avec une incidence à 1/569 ou bien les Saguenay-Lac-Saint-Jean au Québec avec une incidence à 1/902. La présence élevée de mucoviscidose dans ces communautés est potentiellement liée avec une forte prévalence de consanguinités.

L'Australie compte 3652 patients avec une incidence à 1/3000.

Au niveau sud-américain, on dénombre 10034 patients avec des données principalement issues du Brésil et de l'Argentine.

Concernant l'Asie, les données disponibles sont principalement issues d'Israël et de Turquie avec une estimation de 5349 patients.

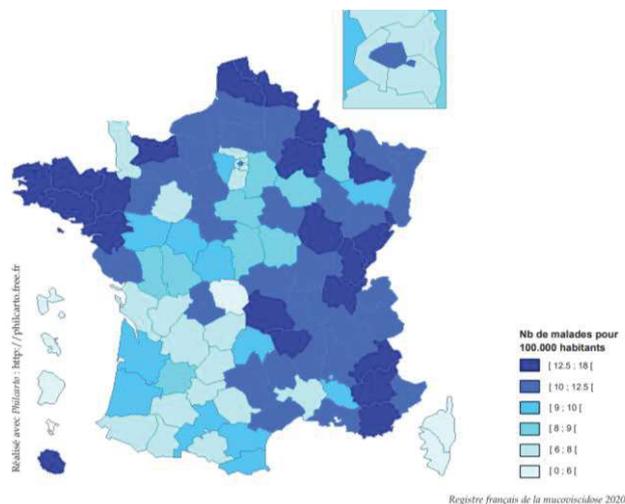
Les données épidémiologiques de la mucoviscidose provenant du Moyen-Orient, d'Asie orientale et d'Afrique sont rares. La mucoviscidose est rarement recherchée dans ces pays où la tuberculose et l'infection au VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) sont fréquents, et le taux de mortalité infantile élevé.

b) Au niveau du territoire français

Le registre français de la mucoviscidose recense 7376 sujets atteints de mucoviscidose sur l'année 2020 dont 3737 hommes et 3469 femmes (3).

La prévalence est plus élevée ( $>12,5/100\ 000$  habitants) dans les parties Nord et Est de la métropole française (**Figure 2**). Les principales régions concernées au Nord et au Nord-Ouest sont : la Bretagne, le Pas-de-Calais, la Normandie, les Hauts-de-France, et les Pays de la Loire. A l'Est, la prévalence de la mucoviscidose est élevée dans les régions du Grand Est, de la Bourgogne-Franche-Comté et de l'Auvergne-Rhône-Alpes. A contrario, les régions de la Nouvelle-Aquitaine, de l'Occitanie, de la Corse enregistrent le faible nombre de malades par habitant.

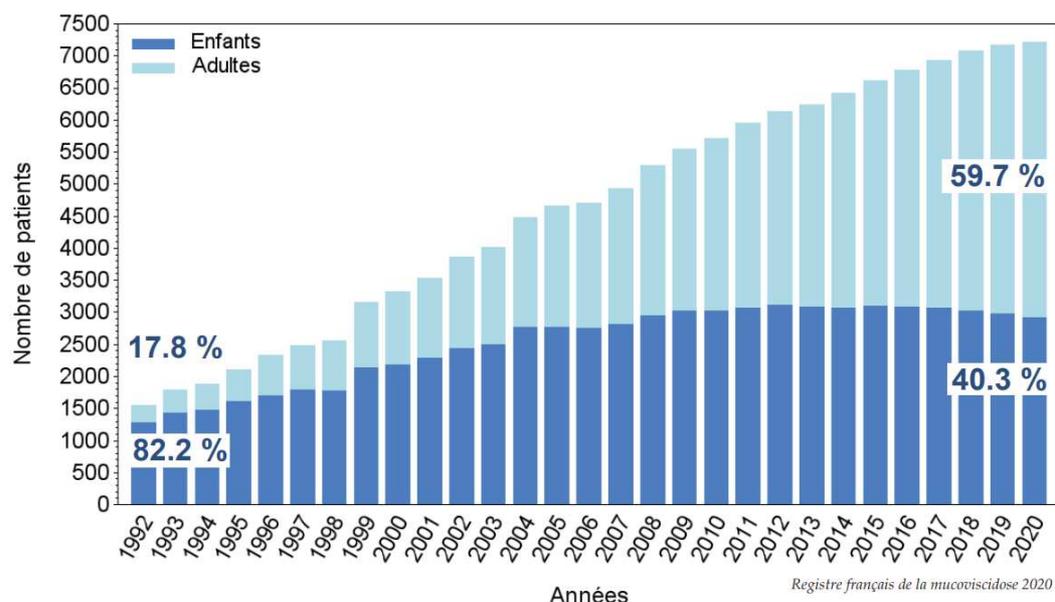
Au niveau des DOM-TOM, on observe une forte prévalence de la mucoviscidose à la Réunion comparée aux autres territoires où elle est estimée à moins de 6 malades pour 100000 habitants.



**Figure 2 : Prévalence de la mucoviscidose en France estimée en nombre de malades pour 100.00 habitants (3).**

c) Un nouvel aspect de la maladie

La mucoviscidose a été longtemps considérée comme une maladie principalement pédiatrique (3). Cependant l'amélioration de la prise en charge des patients a conduit à une augmentation de la proportion des sujets adultes, actuellement prédominante sur celle des sujets pédiatriques (59,7% versus 40,3%) (**Figure 3**) (3). Le pourcentage de sujets adultes a doublé au Canada et en France durant ces 35 dernières années (4). L'âge de survie médian des patients est actuellement estimé à 50 ans. Si une grande majorité des nouveau-nés atteints de mucoviscidose ne survivait pas durant la première année de vie il y a 40 ans, un enfant a de nos jours une probabilité de survie de 50% jusqu'à l'âge de 40 ans (5).



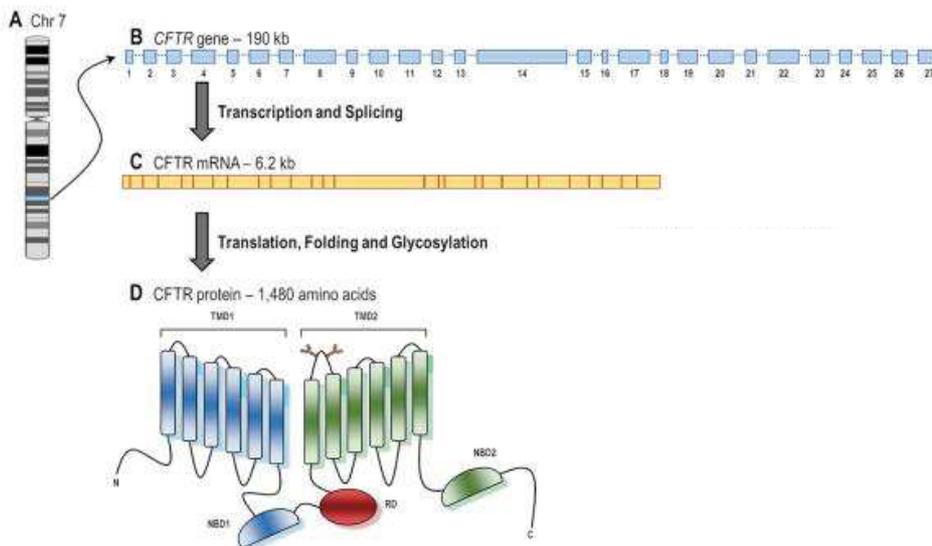
**Figure 3 : Evolution du nombre de sujets atteints de mucoviscidose en France de 1992 à 2020** (3).

Le recul du taux de mortalité dans la mucoviscidose s'accompagne également d'une amélioration des conditions de vie des patients. Selon le registre français de la

mucoviscidose de 2020 : 54,2% des malades âgés de 18 à 25 ans poursuivent des études supérieures, 50,4% des plus de 18 ans exercent une activité professionnelle, et 15% des patients ont au moins un enfant.

## 2. Une maladie d'origine génétique

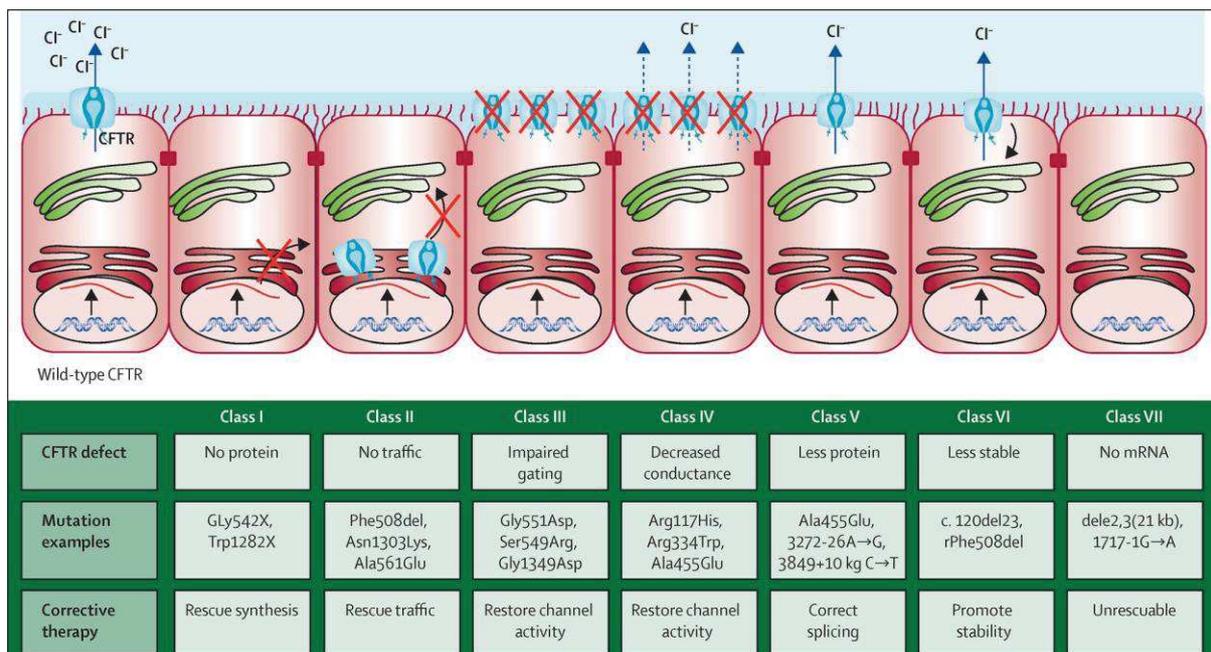
La mucoviscidose est une maladie génétique à transmission autosomique récessive liée à une mutation du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) situé sur le locus 7q31.2 du bras long du chromosome 7 (**Figure 4**) (6). Ce gène de 190kb possède 27 exons et code pour un ARNm de 6,2kb (7). La protéine CFTR est composée de 1480 acides aminés et est organisée en 5 domaines : 2 domaines transmembranaires (TMD1 et TMD2), 2 domaines de liaisons nucléotidiques (NBD1 et NBD2) et un domaine régulateur (R). La protéine mature de 170kDa est acheminée au niveau de la membrane plasmique et forme un canal échangeur d'ions chlorures (8,9).



**Figure 4 : Du gène à la protéine CFTR.** *CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator, TMD : Transmembrane Domain ; NDB : Nucleotid Binding Domain, RD : Regulator Domain* (8).

Plus de 2000 mutations du gène CFTR sont répertoriées dont 432 affectant la transcription du gène (10). 46 mutations ont un impact sur le phénotype. Delta-F508del (ou F508del) est la plus fréquente dans la population caucasienne (2,11).

Les mutations du gène CFTR sont réparties en 6 classes (**Figure 5**) (7,10,12,13). Les mutations des classes I, II et III sont communément associées à une expression clinique plus sévère de la maladie comparées aux mutations des classes IV, V et VI (10,13).



**Figures 5 : Classification des mutations du gène CFTR (14).**

- Mutations de classe I : absence de synthèse protéique ou synthèse d'une forme tronquée de la protéine. Ces mutations incluent des mutations du site d'épissage, des modifications du cadre de lecture par délétions ou insertions, des mutations non-sens générant des codons-stop prématurés. La mutation de classe I la plus fréquente au sein de la population européenne est G542X (15) : changement d'une base guanine en thymidine en position 1624 de l'exon 12 (c.1624G<T). D'autres mutations

appartiennent à cette classe de mutation : p.Arg553 (R553X), p.Gly542 (G542X), p.Trp1282 (W1282X), p.Arg1162 (R1162X).

- Mutations de classe II : défaut de maturation protéique. Cette classe inclue des mutations conduisant à un défaut d'acquisition de la forme tridimensionnelle de la protéine CFTR. La protéine défectueuse est rapidement dégradée. Cependant, une faible quantité de protéine échappe au système de dégradation et est exprimée au niveau de la membrane cellulaire avec une fonction minimale. Delta-F508 est la mutation la plus fréquente de cette classe avec une prévalence estimée à 90% dans la population caucasienne (83,1% des patients français en 2020) (3,15). Cette mutation est liée à une délétion de 3 paires de bases entre la position 1521 et 1523 au niveau de l'exon 11 du gène CFTR menant à une délétion de l'acide aminé phénylalanine en position 508 de la protéine. La classe II des mutations du gène CFTR inclut aussi : p. Asn1303Lys (N1303K) ou p. Arg560Thr (R560T).
- Mutations de classe III : défaut d'activité du canal CFTR. Les mutations affectent principalement les séquences codantes pour NBD1 ou NBD2. Le canal CFTR formé au niveau de la membrane cellulaire présente un défaut d'activation et de conductance. La mutation la plus fréquente de cette classe est p.Gly551Asp (G551D). Elle correspond à un changement de la base guanine en adénine en position 1652 de l'exon 12 (c.1652G>A) du gène CFTR aboutissant à une modification de l'acide aminé glycine par l'acide aspartique en position 551 au niveau de la protéine CFTR.
- Mutations de classe IV : Défaut de conductance du canal CFTR. La protéine CFTR issue de la séquence mutée est normalement exprimée au niveau de la membrane plasmique mais présente une diminution significative de conductance du canal

chlore formé. Cette classe inclut des mutations telles que R117H, R334W et D1152H.

- Mutations de classe V : réduction d'expression membranaire. Les mutations sont de de types épissages alternatifs, faux-sens, mutations de promoteurs. Les mutations mènent à une diminution d'expression cellulaire de CFTR.
- Mutations de classe VI : défaut de stabilité protéique au niveau de la membrane plasmique. Les mutations sont associées à une augmentation du turn-over de la protéine mutée.

Depuis la découverte des modulateurs de CFTR, une septième classe de mutations du gène CFTR est décrite (16,17). Cette classe intègre les mutations à types de grandes délétions ou de décalage du cadre de lecture aboutissant à une absence de transcription d'ARNm du gène CFTR. Les mutations de cette classe sont faiblement accessibles aux modulateurs de CFTR.

La classification « classique » des mutations du gène CFTR décrite précédemment est de plus en plus discutée car des protéines mutées issues de deux classes différentes peuvent partager les mêmes caractéristiques (18). De plus, les protéines mutées delta-F508 non dégradées et exprimées au niveau de la membrane plasmique présentent un défaut d'activité et de conductance comme les protéines mutées de classe III ou IV.

Certains auteurs proposent d'établir une classification basée sur la réponse aux traitements, ou une classification mixte (classe II-II, classe II-III...) (19). Cependant ces classifications restent difficiles à intégrer en pratique du fait de leur hétérogénéité et de leur complexité.

### **3. De la physiologie à la physiopathologie**

La protéine CFTR forme un canal anionique au niveau apical de la membrane cellulaire et assure principalement les échanges transmembranaires d'ions chlorures et bicarbonates (12,19). Accessoirement, ce canal régule la fonction d'autres canaux ioniques tels qu'une inhibition du canal sodique épithélial ENaC, du canal calcique CACCR ou du canal potassique (20,21).

Le canal CFTR est aussi impliqué dans la régulation du pH des organelles intracellulaires, du flux calcique dans le réticulum endoplasmique, l'exocytose/endocytose de vésicules intracellulaires, du transport d'ATP et de la production de cytokines pro-inflammatoires (22). Classé dans la famille des ATP-binding cassettes (ABC), CFTR (ou ABCC7) s'active après phosphorylation du domaine R par la protéine kinase A (PKA) et hydrolyse de l'ATP en AMPc au niveau des NBD (23). Ces deux mécanismes promeuvent l'interaction des NBD avec les TMD aboutissant à l'ouverture du canal CFTR (23–26).

Une dysfonction de CFTR conduit à une perturbation des flux hydroélectriques à travers la membrane cellulaire. L'élévation de la concentration intra-cellulaire en ions chlorure mène à une réabsorption excessive d'eau secondaire et à une déshydratation de la surface cellulaire (27,28). Ces variations à la surface cellulaire sont à l'origine d'une augmentation de viscosité des sécrétions épithéliales.

### **4. Du dépistage au diagnostic**

La mucoviscidose a une incidence à la naissance de 1/4000 en France (3). 158 nouveaux cas (2.2%) dont 108 à la naissance ont été recensés pendant l'année

2020, avec un âge médian au diagnostic de 1 mois. 118 ( 74,7%) de ces patients étaient issus du dépistage néonatal (DNN).

Le DNN est un élément crucial dans la prise en charge de la mucoviscidose. Cette pratique a démontré un bénéfice significatif à court et long terme sur la fonction pulmonaire, l'état nutritionnel et la mortalité des patients (29,30).

Si le DNN est instauré dans la majorité des pays développés, il reste néanmoins difficile d'accès dans les pays en émergence et en voie de développement en raison de son coût financier (2). En Europe, un programme de dépistage néonatal n'est recommandé que dans les pays ayant une incidence de la mucoviscidose supérieure à 1/7000 naissances et un accès à un système de soins adaptés (31).

Implanté en France en 2002, le DNN repose sur un dosage de trypsine immunoréactive (TIR) à l'aide d'un papier buvard au troisième jour de vie du nourrisson (**Figure 6**) (32). En présence d'une TIR supérieure à 65µg/L, les 30 mutations les plus fréquentes du gène CFTR en biologie moléculaire sont recherchées après consentement parental. En l'absence de consentement, le dosage de TIR est répété au 21<sup>ème</sup> jour de vie. En présence d'au moins une mutation du gène CFTR ou d'un TIR >40µg/L à J21, l'enfant et ses parents sont orientés vers un Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) pour confirmation du diagnostic de mucoviscidose par test de la sueur. Ce test évalue la concentration en ions chlorures (Cl<sup>-</sup>) dans la sueur du nouveau-né et confirme le diagnostic de mucoviscidose à des valeurs >60mmol/L (29,33).

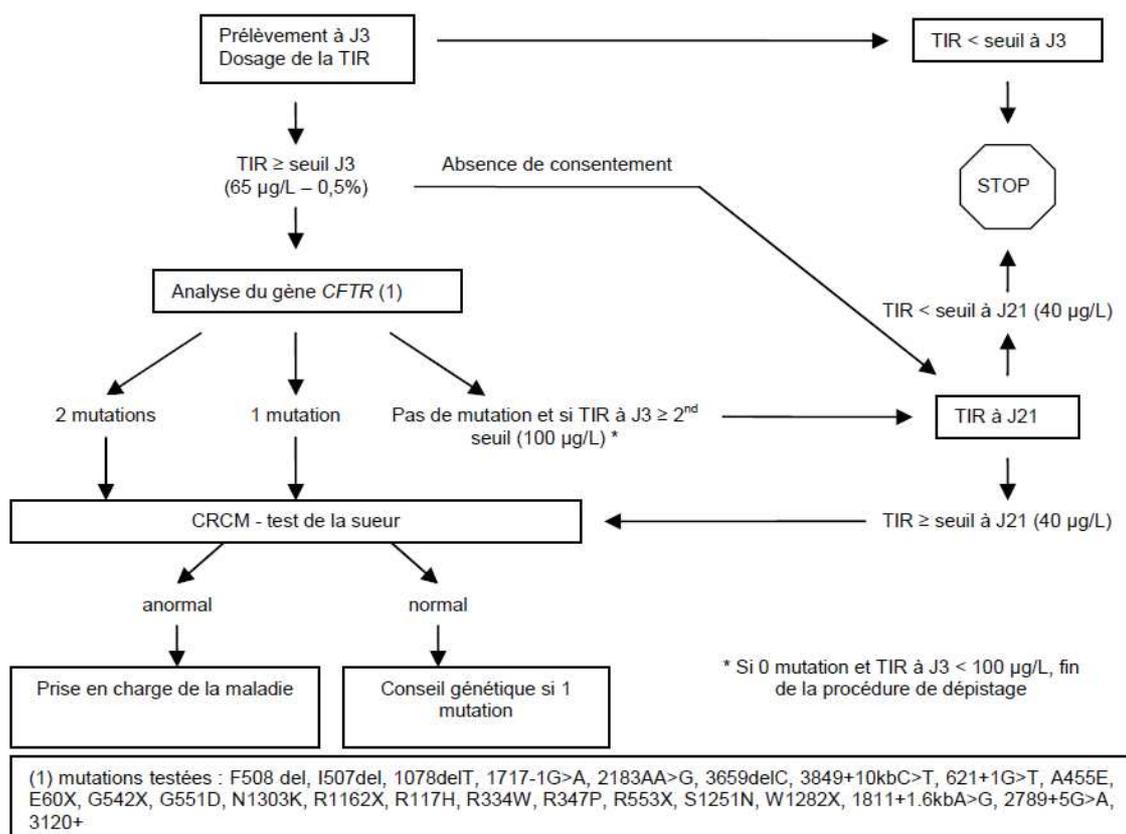


Figure 6 : Diagnostic de la mucoviscidose à partir du dosage du TIR et de l'analyse génétique moléculaire : arbre décisionnel (34).

## 5. Prise en charge :

Une fois le diagnostic confirmé, un plan de soin est établi comprenant habituellement une visite trimestrielle avec un test de la sueur, une évaluation de la fonction respiratoire, de l'état nutritionnel, de la fonction exocrine et endocrine du pancréas (31).

La mucoviscidose est une maladie chronique à expression multi-organique requérant la mobilisation d'une équipe pluridisciplinaire médicale et paramédicale. L'accompagnement social et psychologique du patient et de son entourage constitue

également un enjeu majeur dans la prise en charge de cette maladie chronique où la prévalence de pathologie psychosomatique est élevée (35).

Dans la mesure où l'accès aux soins est primordial, le type de système de santé pourrait avoir un impact clinique dans la mucoviscidose. L'étude comparative entre les données épidémiologiques canadiennes et américaines entre 2009 et 2013 suggère que le système de soins de santé universel au Canada est potentiellement lié à une amélioration clinique (pulmonaire et nutritionnel) des patients canadiens versus le système de soins libéral implanté aux Etats-Unis (36). Cependant d'autres facteurs étaient aussi à l'origine des différences retrouvées entre les deux pays, notamment la différence du nombre de transplantations pulmonaires.

Si la prise en charge médicamenteuse de la mucoviscidose reposait depuis des années essentiellement sur des traitements symptomatiques, les patients ont dorénavant accès à de nouvelles molécules à visée curative : les modulateurs de CFTR.

## **6. Modulateurs de CFTR : une révolution dans le traitement de la mucoviscidose**

Les modulateurs de CFTR sont les premières molécules à visée curative de la mucoviscidose. Ils sont répertoriés en 5 classes selon leurs mécanismes d'actions pharmacologiques (8) :

- les potentiateurs restaurent et améliorent l'activité du canal CFTR défectueux,
- les correcteurs améliorent l'expression membranaire de CFTR,
- les stabilisateurs réduisent le recyclage du canal CFTR,

- les agents « Break-Through » permettent la transcription du gène CFTR malgré la présence de codon-stop,
- les amplificateurs améliorent la production de protéine CFTR en améliorant la transcription de l'ARNm.

Actuellement, seules 4 modulateurs bénéficient d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : un potentiateur, Ivacaftor (VX-770) et 3 correcteurs, Lumacaftor (VX-809), Tezacaftor (VX-661) et Elaxacaftor (VX-445).

L'Ivacaftor est la première molécule à obtenir son approbation en 2012 par la Food and Drug Administration (FDA) et l'European Medicines Agency (EMA) pour le traitement des patients de plus de 6 ans atteints de mucoviscidose et porteurs d'au moins une mutation G551D. Ce traitement a démontré son efficacité clinique avec une amélioration du VEMS (volume expiré maximal en 1 seconde) jusqu'à 10% après 4 semaines de traitement, une diminution de la concentration de chlore dans la sueur de 44 mmol/L, une diminution significative du nombre d'exacerbations pulmonaires, des infections par *Pseudomonas aeruginosa* et une amélioration significative de l'indice de masse corporelle (IMC) (37–39). Les règles de prescriptions de la molécule ont été étendus aux sujets de plus de 4 mois avec d'autres mutations de la même classe que G551D (40–42). Quelques études cliniques ont rapporté un bénéfice respiratoire de l'Ivacaftor chez des patients porteurs de mutations F508del mais ces résultats nécessitent plus d'explorations.

Ensuite, le Lumacaftor (VX-809) n'a pas démontré de bénéfice pulmonaire en monothérapie dans les études cliniques de patients porteurs de mutations F508del (43). Cependant, associé à l'Ivacaftor, il a montré une efficacité significative

pulmonaire avec , un gain de VEMS d'environ 3%, une diminution du nombre d'exacerbations pulmonaires, une amélioration de l'index de clairance pulmonaire (1,0% à 5,1%), et sur le plan nutritionnel une amélioration significative de l'IMC (44–46). Cette bithérapie, nommée commercialement Orkambi®, a été initialement approuvée par la FDA et l'EMA en 2015 dans le traitement de sujets de plus de 15 ans mais est désormais accessible dès l'âge de 2 ans (47–49).

La bithérapie Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) acquiert aussi son Autorisation de Mise sur le Marché en 2018 pour les malades de plus de 6 ans porteurs d'au moins une mutation F508del (50–52). Dans une étude interventionnelle de phase III randomisée contrôlée en double aveugle cross-over menée sur 244 patients, le groupe traité par bithérapie Tezacaftor/Ivacaftor présentait une amélioration significative du VEMS de 6,8% (5,7% à 7,8%) versus 4,7% (3,7% à 5,8%) dans le groupe monothérapie Ivacaftor ( $p < 0.001$ ) après 8 semaines de traitement (53) .

Enfin, dans une étude pilote de phase III avec un suivi de 36 semaines menée sur 202 patients, ayant au moins 12 ans, porteurs d'au moins une mutation F508del, Gries et al. mettent en évidence la supériorité de la trithérapie Elaxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor sur la bithérapie Tezacaftor/Ivacaftor (54). Ils ont montré une augmentation significative de VEMS de 14% et un gain de l'IMC de 1,2kg/m<sup>2</sup> après 4 semaines de trithérapie versus bithérapie. De plus cette différence persiste durant les 36 semaines de suivi. Cette trithérapie reçoit son approbation en 2021 pour le traitement de patients de plus de 6 ans porteurs d'au moins une mutation F508del.

En France, depuis la mise en place des traitements par modulateurs de CFTR dans la mucoviscidose, le nombre de patients en attente de liste de greffe pulmonaire a diminué de moitié (3).

Malgré leurs bénéfices cliniques notables, ces traitements restent néanmoins difficilement accessibles en raison de leurs coûts financiers (254.000\$ au Royaume-Uni, 311.053\$ aux Etats Unis). Au niveau mondial, sur l'ensemble des patients éligibles à la trithérapie Elaxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Kaftrio®), seuls 12% en bénéficient (1).

## 7. Atteinte multi-organique de la mucoviscidose

La mucoviscidose est une pathologie d'expression multi-organique principalement caractérisée par une atteinte pulmonaire progressive et létale (**Figure 7**) (5,15).

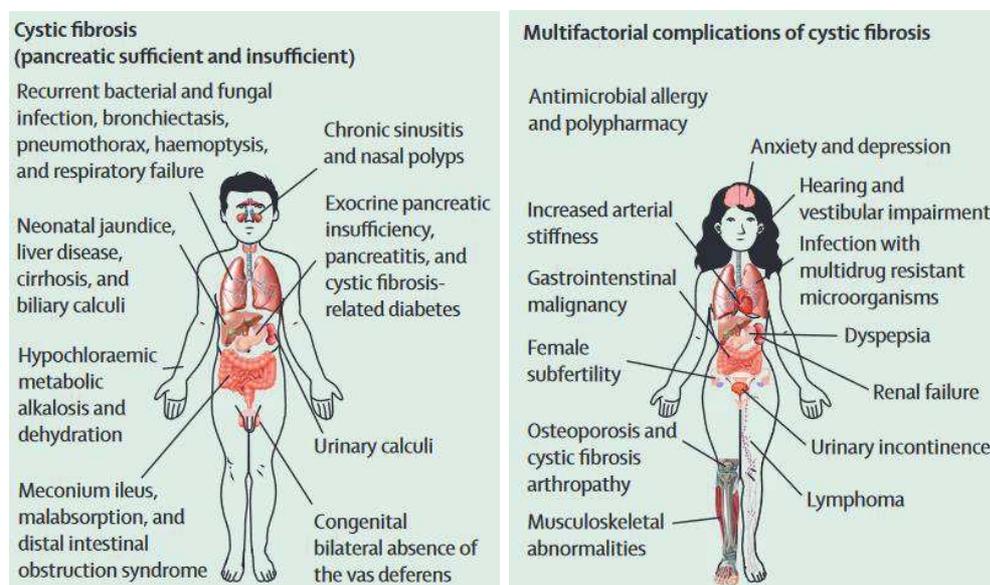


Figure 7 : Expressions cliniques et complications de la mucoviscidose (55).

Le phénotype des patients diffère selon leur génotype (10). Les sujets porteurs des mutations de classe I, II et III (sévères) ont une forme plus sévère de la maladie comparés à ceux qui ont des mutations de classe IV, V et VI (modérées). Ces derniers ont habituellement une fonction exocrine du pancréas conservée durant leur première année de vie, présentent un déclin pulmonaire et nutritionnel moins important et une colonisation bactérienne plus tardive (56). Les patients avec mutations modérées survivent globalement 10 ans de plus que ceux ayant une mutation sévère (13). En dehors du génotype, d'autres facteurs influent sur la sévérité de la maladie : les facteurs épigénétiques, le niveau socio-économique, l'observance thérapeutique, les habitudes et l'environnement du patient (57,58).

- Atteinte respiratoire :

L'atteinte respiratoire dans la mucoviscidose est présente dès le plus jeune âge (59). Elle touche les voies aériennes hautes (rhinosinusites, polypes nasaux...) et basses (atteinte muco-obstructive, infections aiguës et chroniques...) (60,61).

Au niveau physiopathologique, la dysfonction CFTR des cellules épithéliales pulmonaires conduit à une déshydratation de la surface cellulaire et à un épaissement de la sécrétion de la muqueuse. La mobilité des cils cellulaires est altérée induisant une défaillance du mécanisme d'épuration mucociliaire (62). Ces phénomènes conduisent à l'inflammation des voies aériennes participant à l'altération progressive de la fonction pulmonaire (27).

La diminution de la clairance pulmonaire favorise aussi les infections microbiennes (aiguës et chroniques) (63). Les patients atteints de mucoviscidoses sont sujets à des épisodes multiples d'infections virales et bactériennes communautaires (*Haemophilus*

*influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*). De plus, la mucoviscidose est un facteur de risque d'infections à germes multi-résistants (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas*, infections mycobactériennes), constituant des formes infectieuses plus complexes (38,64,65).

La fonction pulmonaire dans la mucoviscidose est évaluée par une spirométrie mesurant le volume expiré maximal en 1 seconde (VEMS), la capacité vitale fonctionnelle (CVF) et la capacité pulmonaire totale (CPT) (31). Le déclin pulmonaire dans la mucoviscidose est initialement caractérisé par un trouble obstructif défini par un rapport VEMS/CVF <0,7. La sévérité de l'atteinte pulmonaire est déterminée par la valeur du VEMS (sévère : VEMS <40%, modérée : VEMS compris entre 40% et 70%, légère : VEMS entre 70 et 90%, normal : VEMS >90%) (66). L'évolution pulmonaire est souvent marquée par des épisodes d'exacerbations pulmonaires définies par une majoration des symptômes avec baisse de la fonction pulmonaire nécessitant une antibiothérapie.

Bien que la spirométrie soit un outil globalement maîtrisé par les équipes soignantes, elle requiert néanmoins une coopération du patient et se heurte à des difficultés de réalisation chez les patients plus jeunes. De plus, le VEMS et la CVF ne détectent pas les atteintes pulmonaires précoces. A contrario, la mesure de l'index de clairance pulmonaire a pour avantage d'identifier les variations précoces de la fonction pulmonaire mais reste une méthode invasive et lourde (67,68). La spirométrie à domicile, développée récemment pendant la pandémie de la COVID19, représente une approche potentielle moins contraignante mais dont les modalités ne sont pas encore standardisées (69).

L'atteinte broncho-pulmonaire de la mucoviscidose est parfois associée à une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP, 0,5%), à des épisodes de pneumothorax (0,5%) ou d'hémoptysies (5%) qui peuvent accélérer le déclin pulmonaire (70–73).

La prise en charge de l'atteinte respiratoire dans la mucoviscidose repose sur la prévention et la lutte contre les infections microbiennes aiguës et chroniques et le traitement des exacerbations pulmonaires. Les patients bénéficient de prélèvements bactériens réguliers à la recherche des germes multirésistants notamment *Pseudomonas aeruginosa* et *Burkholderia cepacia* (31). Les exacerbations pulmonaires d'origines bactériennes ou fongiques requièrent l'emploi d'agents anti-infectieux adaptés au germe qu'ils soient oraux ou intra-veineux. En moyenne, un patient atteint de mucoviscidose bénéficie d'une cure d'antibiothérapie par an (3).

Depuis plus d'une vingtaine d'années, la transplantation pulmonaire est une option thérapeutique viable pour les patients avec une insuffisance respiratoire terminale (74–76). En France, 955 patients ont bénéficié d'une transplantation pulmonaire dont 50 sur l'année 2020. 88 patients restent inscrits sur liste d'attente de greffe.

Enfin, la prise en charge pulmonaire de la mucoviscidose connaît un nouvel essor lié aux modulateurs de CFTR qui permettent une récupération durable du VEMS de 5 à 14% (54).

- Atteinte intestinale :

La mucoviscidose peut se manifester par un iléus méconium durant la période néonatale (77). L'atteinte intestinale associée à la mucoviscidose peut conduire également à un syndrome obstructif simple ou compliqué (volvulus, nécroses,

atrésies, perforations intestinales). Le syndrome obstructif au niveau de l'intestin distal concerne 15% des nouveau-nés atteints de mucoviscidose (78). La prévalence d'une obstruction intestinale est plus importante chez les malades porteurs de mutations sévères et en cas d'antécédents d'iléus méconium. Les autres facteurs de risques comprennent la déshydratation, le diabète de la mucoviscidose, le syndrome de malabsorption et les transplantations d'organes (78).

La mucoviscidose est aussi associée à une diminution du pH gastrique favorisant les reflux gastro-œsophagiens (RGO) (79). Ils sont observés chez 40% des malades.

Le traitement de l'atteinte intestinale de la mucoviscidose est basé sur la prise en charge nutritionnelle et l'emploi de laxatifs (78). Les formes simples de syndrome obstructif requièrent globalement un traitement à la gastrograffine ou à l'acétylcystéine tandis que les formes compliquées nécessitent un recours à la chirurgie. Quelques études cliniques ont montré un bénéfice clinique des probiotiques. Cependant les résultats ont été controversés par une étude contrôlée randomisée n'ayant pas observé d'effet clinique significative (pulmonaire, nutritionnel, mortalité) de ces traitements (80).

Le recours aux antagonistes des récepteurs histaminiques de type 2 et aux inhibiteurs de pompes à protons peut être envisagé en présence de RGOs (81).

- Atteinte hépatobiliaire :

L'atteinte hépatique associée à la mucoviscidose (CFLD : Cystic Fibrosis Liver Disease) concerne 18% des patients avec un âge médian au diagnostic à 10 ans (82). Elle se présente sous la forme d'une cirrhose avec ou sans hypertension portale (3%)

(81). En dehors de l'atteinte parenchymateuse, on observe aussi des atteintes des voies biliaires : microvésicule biliaire (10-30%), lithiase biliaire (2-20%).

- Atteinte des organes génitaux :

98% des hommes atteints de mucoviscidose ont une agénésie bilatérale des canaux déférents à l'origine d'une azoospermie et d'une infertilité (83). L'infertilité étant d'origine obstructive et non sécrétrice, la spermatogénèse est conservée. Par conséquent, le recours à l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) est envisageable pour les sujets ayant un désir d'enfant(s).

Chez les femmes, la maladie peut entraîner un épaissement de la glaire cervicale à l'origine d'une baisse de fertilité(84). De plus, la dénutrition peut être responsable d'un retard pubertaire (85).

- Atteinte rénale :

La mucoviscidose est associée à des atteintes urologiques à type de lithiase rénale (1%), d'incontinence urinaire (1%) (86). Les facteurs de risques des pathologies lithiasiques dans cette maladie comprennent : hyperoxalurie, hyperuricosurie, hypercalciurie, et déshydratation.

Au niveau néphrologique, l'incidence d'une insuffisance rénale aiguë (essentiellement fonctionnelle liée à la déshydratation ou iatrogène) est 100 fois plus élevée dans la mucoviscidose que dans la population générale (87). L'insuffisance rénale terminale avec ou sans protéinurie reste rare dans la mucoviscidose (<1%).

- Atteinte ostéoarticulaire :

La prévalence de l'atteinte osseuse, ostéopénie et ostéoporose, dans la mucoviscidose augmente avec l'âge, touchant jusqu'à 30% des adultes âgés de plus de 40ans (3). Cette déminéralisation osseuse est principalement liée au déficit de la vitamine D mais aussi à la dénutrition (88). Le manque d'activité physique, le diabète ou l'utilisation de glucocorticoïdes contribuent également à la fragilité osseuse (89). Un dépistage des atteintes osseuses dans la mucoviscidose par ostéodensitométrie osseuse est recommandé à partir de l'âge de 8-10 ans (31).

Les atteintes articulaires associées à la mucoviscidose sont décrites chez 2 à 8% des patients, à type d'ostéoarthropathie hypertrophiante pneumatique ou d'arthrites (90).

- Les autres comorbidités dans la mucoviscidose

L'augmentation de l'espérance de vie des sujets atteints de mucoviscidose s'accompagne d'une augmentation de la prévalence des pathologies néoplasiques notamment des cancers du sein, colorectaux et des lymphomes (91).

Le syndrome dépressif ou le syndrome anxieux sont fréquents dans la mucoviscidose et concernent environ 22 à 32% des patients. Ces manifestations psychologiques/psychiatriques sont associées à une dégradation clinique et à une diminution d'observance thérapeutique (35,92).

## **B. Les anomalies pancréatiques de la mucoviscidose**

La mucoviscidose est caractérisée par une atteinte exocrine et endocrine du pancréas. Si l'altération de la fonction exocrine constitue un des éléments caractéristiques de cette maladie dès la première année de vie, l'atteinte endocrine augmente avec l'âge.

### **1. Atteinte du pancréas exocrine**

#### **a) Epidémiologie**

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) est une des atteintes digestives caractéristiques de la mucoviscidose (93). Selon le registre français de la mucoviscidose de 2020, 80% des patients ont une fonction pancréatique exocrine anormale (3). 65% des sujets atteints de mucoviscidose présentent une IPE à la période post-natale. Concernant les nourrissons suffisants pancréatiques (SP) à leur naissance, 15% développent une IPE durant leur première année de vie et 40% dans leurs 4 premières années (94).

L'atteinte du pancréas exocrine est corrélée au génotype du patient : 98% des sujets homozygotes delta-F508 sont IP contre 75% à 80% des sujets hétérozygotes delta-F508 et 30% des patients non porteurs de mutation delta-F508 (10,95). L'incidence de l'IPE est plus élevée en présence de mutations sévères (classe I à III) qu'en présence de mutations modérées (classe IV à VI). 3% des nouveau-nés porteurs de mutations sévères sont suffisants pancréatiques (SP) mais développent rapidement une IPE dans les premiers mois de vie.

b) De la physiologie à la physiopathologie de l'IPE dans la mucoviscidose

- **Physiologie du pancréas exocrine :**

Le pancréas exocrine occupe 90% de la masse globale du pancréas. Il est composé de trois types cellulaires : acini, centro-acineuses, ductales. L'histologie du tissu exocrine pancréatique présente 2 modèles : selon Takahashi (1984), les acini forment des lobules organisés en grappes interconnectées par des canaux pancréatiques ; tandis que selon Bockman (1976), les lobules sont reliés entre eux par un réseau anastomosé de canaux pancréatiques (96,97).

Les acini sont les cellules glandulaires responsables de la sécrétion d'enzymes pancréatiques, et notamment du zymogène. Les cellules centro-acineuses forment la muqueuse située à la jonction entre les acini et les canaux pancréatiques bordés par les cellules ductales. Les échanges cellulaires d'eau et de bicarbonate sont réalisés au niveau de ces deux derniers types cellulaires permettant l'acheminement des enzymes sécrétés à travers les canaux pancréatiques. Les sécrétions du pancréas exocrine sont ensuite déversées dans la lumière du duodénum où le zymogène est converti en trypsinogène puis en trypsine.

- **Modèles animaux de dysfonction CFTR du pancréas exocrine (98):**

Contrairement à l'homme, le modèle murin avec mutations delta-F508 ou G551D ne présente pas d'atteinte prononcée du pancréas exocrine (99–102). L'atteinte modérée du pancréas exocrine dans le modèle murin pourrait être expliquée par la faible expression de CFTR des cellules pancréatiques exocrines murines et par l'augmentation de l'expression des CACCs (canal chlore dépendant du calcium). Ces

derniers miment l'activité de CFTR chez la souris et le rat. De plus, l'expression des CACCs n'est pas modifiée chez la souris mutée CFTR.

Le modèle d'atteinte pancréatique exocrine porcin mutée CFTR est celui qui reflète au plus proche l'atteinte du pancréas exocrine liée à la mucoviscidose chez l'homme (103,104). Contrairement au modèle murin, les CACCs ne sont pas exprimés par les cellules exocrines porcines. In vivo, les porcelets invalidés CFTR présentent une insuffisance pancréatique dès leur naissance. Au niveau histologique, ils présentent une diminution de la masse du tissu pancréatique exocrine, une diminution du nombre de lobules, une infiltration adipocytaire, et une atrophie des cellules acinaires. Les canaux pancréatiques sont dilatés et obstrués. On observe aussi une infiltration de cellules inflammatoires de polynucléaire neutrophiles, éosinophiles, et de macrophages. La description de lésions tissulaire du pancréas exocrine avec une augmentation d'expression des gènes de l'inflammation chez des fœtus de porcs invalidés CFTR ou homozygotes delta-F508 suggèrent une altération précoce in-utéro du tissu exocrine (105).

Les modèles de mucoviscidose chez le furet mettent en évidence une hyperplasie des cellules acineuses et ducales chez 75% des animaux invalidés CFTR (106). Tandis que le modèle ovin a mis en évidence une hypoplasie et nécrose du pancréas chez le mouton après délétion de CFTR par CRISPR/Cas9 (107).

- **Physiopathologie de l'IPE dans la mucoviscidose :**

Les modèles animaux ont permis de décrire la physiopathologie de l'IPE dans la mucoviscidose. D'une part, la dysfonction de CFTR conduit à une altération de sécrétion en eau et bicarbonates des cellules centro-acinaires et ductales bordant les

canaux pancréatiques. La viscosité de la sécrétion acinaire est augmentée aboutissant à une obstruction ductale. D'autre part, les enzymes secrétées se précipitent dans la lumière des canaux obstrués et sont prématurément activées. Cela induit une autodigestion des cellules acineuses. Cette diminution des acini contribue à une diminution de la sécrétion d'enzymes et à un syndrome de malabsorption.

De plus, la dysfonction de CFTR au niveau des cellules intestinales est corrélée à hyperacidification du pH intraluminal intestinal secondaire au défaut de synthèse de bicarbonates (79). Cette baisse du pH au niveau du duodénum conduit à une diminution de l'activité des enzymes pancréatiques secrétées.

c) Diagnostic

- **Clinique :**

L'insuffisance pancréatique exocrine dans la mucoviscidose est avant tout un diagnostic clinique. Cependant, les symptômes cliniques liés à l'altération du pancréas exocrine ne surviennent qu'après une perte de plus de 90% du tissu exocrine et sont peu spécifiques : croissance pathologique, perte de poids, dyspepsie, ballonnements, selles graisseuses. Cette faible spécificité clinique ne permet pas de différencier la malabsorption liée à l'IPE de la mucoviscidose des autres causes de malabsorption : maladie cœliaque, maladie de Crohn, syndrome de Zollinger-Ellison, gastroparésies, cholécystites, infections (108).

Dans ce contexte, le diagnostic d'insuffisance pancréatique exocrine repose essentiellement sur des tests biologiques.

- **Biologie :**

Le test diagnostique direct de l'IPE consiste en une collection des sécrétions pancréatiques par voie endoscopique ou par un tube « Dreiling » dans le duodénum après une stimulation hormonale (sécrétine ou cholécystokinine) (109,110). Les concentrations en enzymes pancréatiques et en bicarbonate (normale  $\geq 80\text{mmol/L}$ ) sont mesurées dans le fluide collecté. Bien qu'ayant une sensibilité et spécificité de élevées (98% et 95% respectivement), cette méthode reste néanmoins invasive et coûteuse (111,112). Ces contraintes contribuent à une faible pratique des tests directs aux dépens des tests indirects.

Considérée comme test diagnostique indirect de référence, la mesure de la stéatorrhée repose sur l'évaluation de la graisse fécale sur 72h (selon la formule : (quantité de graisse ingérée – graisse fécale) / quantité de graisse ingérée)) (113). L'absorption de lipide est considérée comme normale pour des valeurs supérieures à 85% chez les patients de moins de 6 mois et supérieures à 93% à partir de 6 mois (114). Cette méthode est la seule permettant d'évaluer objectivement l'efficacité de la supplémentation en enzyme pancréatique. Cependant elle est rarement proposée en pratique car trop contraignante. L'évaluation qualitative de la graisse fécale (« spot fecal fat ») et la mesure de stéatocrite ne sont pas recommandées en raison de leur faible spécificité. (115,116).

L'élastase-1 fécale (FE-1), non dégradée au cours du transit intestinal et non influencée par la supplémentation d'enzymes pancréatiques, est le paramètre le plus utilisé pour évaluer la fonction exocrine du pancréas dans la mucoviscidose. Le seuil de  $200\mu\text{g/g}$  de selles permet d'établir le diagnostic avec une sensibilité de 98-100%

et une spécificité de 93-100% (79). Certains auteurs proposent d'autres seuils de FE-1 mais ne sont pas recommandés en pratique. Gonzales et al. retrouvent une sensibilité et une spécificité de 87,5% et 81,6% respectivement (VPP 66,7% et VPN 93,9%) pour des valeurs de FE-1 >84µg/g de selles (117). D'autres auteurs retrouvent un VPN à 99% pour des valeurs de FE-1 >100µg/g de selles (118). La FE-1, simple et peu onéreuse, a aussi comme avantage de pouvoir être dosée dans les 5 jours suivant la collection des échantillons. Les selles diarrhéiques ou la dénutrition peuvent conduire à de faux positifs. Bien qu'aucun test ne permette de définir objectivement la sévérité de l'IPE, une valeur de FE-1 entre 100 et 200µg/g de selles est considérée comme témoin d'une atteinte modérée et ≤100µg/g d'une atteinte sévère (119). L'évaluation annuelle de la FE-1 est recommandée dans la mucoviscidose tant chez les SP que chez les IP (31). En effet, des données de littérature récentes liées aux modulateurs du CFTR suggèrent que l'insuffisance pancréatique exocrine est potentiellement réversible dans la mucoviscidose (120–122).

- **Imagerie :**

Le caractère non invasif et l'amélioration de leur performance de l'imagerie médicale augmentent leur intérêt dans le dépistage de l'insuffisance pancréatique exocrine dans la mucoviscidose. L'échographie et l'IRM pancréatique sont les plus intéressantes en raison d'une absence d'exposition aux radiations ionisantes (123,124).

Concernant les données de l'échographie, une étude monocentrique prospective contrôlée de 21 patients norvégiens atteints de mucoviscidose montrent que 90% des patients IP (9/10) ont une hyperéchogénicité pancréatique à l'échographie mode B

comparé à 27% (3/11) des patients SP et 33% (5/15) des sujets sains (125). En comparant le sous-groupe de patients avec hyperéchogénicité pancréatique, le groupe IP a des valeurs d'échogénicité plus élevées que le groupe SP. Cependant, l'étude menée par Pfahler et al. ne confirme pas ces observations (126). Dans leurs analyses, les données d'échographies pancréatiques des SP ne diffèrent pas de celles des IP. L'hétérogénéité des résultats retrouvés dans la littérature sur la performance de l'échographie pancréatique peut être liée à la subjectivité de la lecture des images.

Concernant l'IRM pancréatique, les données de la littérature observent une infiltration graisseuse significativement augmentée chez les IP versus SP tandis que la vascularisation est diminuée (123,125). L'évaluation de la fonction exocrine pancréatique, basée sur le volume intestinal en réponse à la sécrétine, permet aussi de distinguer les deux fonctions pancréatiques exocrines dans la mucoviscidose avec une sensibilité et spécificité à 100% et 77 % respectivement (Aire sous la courbe : 0,95) (127).

Bien que ces différents résultats soient prometteurs, l'intérêt de l'imagerie dans le dépistage des anomalies exocrines du pancréas reste limité en raison d'une absence de lecture standardisée des images. Des études complémentaires restent nécessaires notamment dans la population pédiatrique.

d) Impact clinique de l'atteinte exocrine

- **Impact pulmonaire :**

L'IPE est associée à une altération de l'état nutritionnel et pulmonaire dans la mucoviscidose. Une étude de cohorte de 293 patients canadiens associe l'IPE à une

altération de la fonction pulmonaire indépendamment de l'âge (95). Chez les patients avec homozygotie delta-F508, le VEMS était de 7% plus bas chez les IP comparés aux SP. La différence de VEMS était encore plus marquée chez les patients non porteurs de mutations delta-F508, avec une différence de VEMS de 20% entre les IP et les SP. Les différences significatives entre les deux groupes incluaient aussi le CVF (%) et DEM25-75 (Débit Expiratoire Maximal 25% et 75%). Ces observations sont retrouvées dans les résultats de l'analyse de la cohorte du registre européen de la mucoviscidose de 2007 (14732 patients) qui montrent une prévalence d'une atteinte respiratoire sévère (VEMS < 40%) 2,0 (1,6 ; 2,5) fois plus élevée chez les patients IP versus SP (128). Les patients IP montraient plus d'infection à *Pseudomonas Aeruginosa* et un état nutritionnel plus altéré. Plus récemment, une étude cohorte rétrospective monocentrique canadienne menée entre 2004 à 2019 avec 298 patients adultes (> 18 ans) confirme l'association entre altération pulmonaire et l'insuffisance pancréatique exocrine (129). En présence d'une tolérance au glucose normale à l'HGPO, les patients SP avaient un VEMS (%) 1,2 fois plus élevé comparés aux IP.

- **Impact nutritionnel :**

L'insuffisance pancréatique exocrine conduit à une malabsorption responsable de carences lipidiques, glucidiques et protéiques et à terme une dénutrition. Les patients IP présentent globalement un poids, un IMC et un pourcentage de masse maigre globalement plus bas comparés aux SP (129). La différence d'IMC entre les deux groupes de statut exocrine est estimée à 3,5kg/m<sup>2</sup>.

La diminution et ou l'absence d'enzymes pancréatiques au niveau de la lumière intestinale est corrélée à un défaut d'absorption, et à terme une carence, en acides gras (AGs), vitamines liposolubles (A, D, E, K), en fer, en oligo-éléments (130–133).

Les AGs concernés incluent principalement les AGs poly-insaturés en oméga 3. Les acides poly-insaturés en oméga-6 sont souvent épargnés. La carence en vitamine A est associée à des atteintes ophtalmologiques à type de troubles de visions nocturnes, xérophtalmie et à une altération du système immunitaire. Une carence en vitamine D, visible chez environ 50% des patients, est responsable d'une déminéralisation et d'une fragilité osseuse favorisant l'apparition d'une ostéopénie et d'une ostéoporose (134). La carence en vitamine E est associée à des neuropathies périphériques. Enfin, la carence en vitamine K dans la mucoviscidose ne conduit pas à des troubles de la coagulation mais à une déminéralisation osseuse.

Une anémie secondaire à une carence martiale (avec part inflammatoire liée l'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose) peut être observée tant chez le sujet adulte que le sujet jeune et requiert une supplémentation en fer (133). Une carence en zinc doit être évoquée chez les patients avec des lésions cutanées notamment à type de bulles érosives type *Acrodermatitis enteropathica* (135).

- **Impact sur la mortalité :**

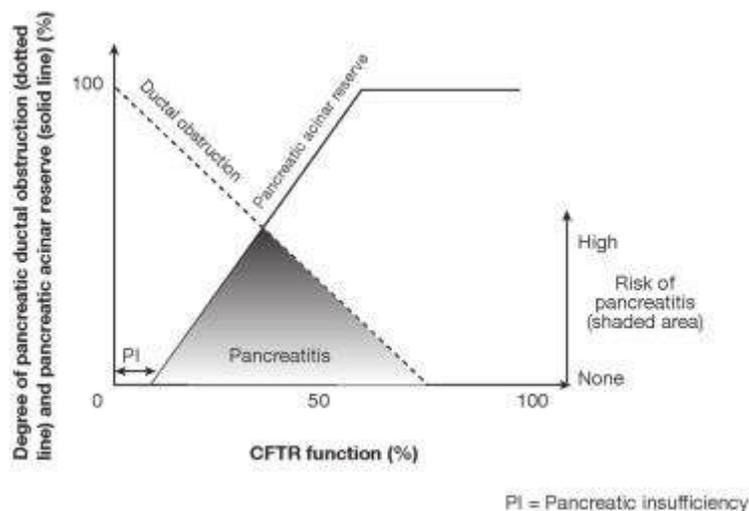
Les données de la littérature suggèrent que les patients SP survivent plus longtemps que les IPs. Wilschanski et al. ont noté un âge médian de survie à 29 ans des patients IP versus 56 ans chez les SP (94). Cependant, cette étude a été menée dans les années 1990, période durant laquelle la mortalité globale dans la mucoviscidose était

significativement plus élevée comparée aux données actuelles : âge de survie médian > 50 ans en 2020 versus 30 ans dans les années 90.

e) Pancréatites :

Bien que des cas de pancréatites aiguës soient décrits chez des patients IP, elles concernent essentiellement les sujets SP dans la mucoviscidose. Environ 20% des patients SP présentent une pancréatite aiguë durant l'évolution de leur maladie (136–138).

Au niveau physiopathologique, la mutation CFTR conduit à une obstruction des canaux pancréatiques et réduit la clairance des sécrétions enzymatiques (137). Les enzymes sont activées de manière précoce et induisent une inflammation locale à l'origine d'une pancréatite aiguë. Selon le modèle d'Ooi et al., le risque de survenue d'une pancréatite aiguë dépend de l'équilibre entre l'activité résiduelle de CFTR et le degré d'obstruction ductale (137) (**Figure 8**).



**Figure 8 : Modèle conceptuel d'évaluation du risque de pancréatite aiguë dans la mucoviscidose (137).**

Le diagnostic de pancréatite aiguë est clinique défini par la présence d'une douleur abdominale aiguë et confirmé par une lipasémie supérieure à trois fois la normale (139,140). L'examen clinique et la biologie sont complétés par une imagerie : scanner ou échographie abdominale (141,142). La présence d'une mucoviscidose n'exempte pas la recherche d'autres étiologies de pancréatites aiguës : lithiasique, éthylique, iatrogène.

Si la prise en charge de la pancréatite aiguë de l'adulte atteint de mucoviscidose ne diffère pas de celle du sujet sain, la prise en charge des enfants n'est pas codifiée (141,142). Les troubles hydro-électriques et métaboliques doivent être prévenus ou corrigés, et l'antalgie optimale. La surveillance clinique respiratoire doit être accrue car la pancréatite aiguë est un facteur de risque d'exacerbation pulmonaire. Les sujets plus jeunes sont généralement à jeun de toute prise orale durant les premières 24h à 72h mais l'introduction d'un support nutritionnel artificiel par voie entérale ou parentérale doit être discutée.

En cas de pancréatites aiguës récidivantes (> 2 épisodes par an), un suivi spécialisé auprès d'un gastro-entérologue est recommandé (141). La gestion des épisodes aiguës reste similaire à ce qui a été décrit précédemment. Les mutations associées à des formes de pancréatites d'origines génétiques sont recherchées : PRSS1 (Protéase serine1), SPINK1 (Serin Protease Inhibitor Kazal type 1) et CTSC (Chymotrypsin C). Une imagerie anatomique abdominale est aussi recommandée (IRM pancréatique, cholangio-RM, ou endoscopie digestive) (138,143).

Le traitement chirurgical par pancréatectomie totale avec autogreffe d'îlots pancréatiques (PTAIP) est une option thérapeutique envisageable dans les formes récidivantes réfractaires aux traitements antalgiques. Le premier cas de PTAIP dans l'indication de pancréatite hyperalgique récidivante dans la mucoviscidose a été publié en 2019 chez une fillette de 4 ans avec un génotype c.4111GNT et c.2657 + 2\_2657 + 3insA (144). La FE-1 était normale, >500 µg/g de selles, mais la patiente présentait des épisodes intermittents de stéatorrhées et un trouble de croissance motivant l'instauration d'une supplémentation par enzymes pancréatiques. Le premier épisode de pancréatite aiguë chez la petite fille était décrit à l'âge de 32 mois avec une lipasémie supérieure à 3 fois la normale. En dépit d'une endoscopie normale des voies biliaires, les douleurs abdominales persistaient avec une lipasémie >28000UI/L. La nutrition par voie orale et entérale exacerbait les douleurs abdominales motivant l'initiation d'une nutrition parentérale. Dans ce contexte, la patiente a bénéficié d'une PTAIP à l'âge de 4 ans. Les symptômes digestifs se sont améliorés. L'insulinothérapie instaurée en post-greffe est sevrée avec succès un an après le geste. Les glycémies de la patiente restaient dans les normes. Au niveau nutritionnel, la nutrition par voie parentérale a été sevrée au profit d'une nutrition par jéjunostomie puis par gastrostomie accompagnée d'une supplémentation en enzymes pancréatiques.

f) La prise en charge de l'insuffisance pancréatique exocrine

La correction de la fonction exocrine du pancréas a pour objectif de maintenir et au mieux d'améliorer l'état nutritionnel des sujets insuffisants pancréatiques dans la mucoviscidose. En effet, un déclin nutritionnel est corrélé à une altération de la fonction pulmonaire, à une augmentation du nombre d'exacerbations pulmonaires et

à une augmentation de la mortalité dans cette maladie. Les recommandations européennes fixent comme objectif de maintenir un IMC supérieur à 23kg/m<sup>2</sup> chez les hommes, à 22kg/m<sup>2</sup> chez les femmes et au-dessus du 50<sup>ème</sup> percentile chez les enfants et adolescents (de 2 à 20ans) (31). L'objectif pour les enfants de moins de deux ans est d'avoir un poids rapporté à la taille  $\geq 50^{\text{ème}}$  percentile (145).

- **Régime alimentaire :**

En raison d'une hausse des dépenses énergétiques et de la malabsorption dans la mucoviscidose, il est conseillé aux patients de consommer 110% à 200% des besoins journaliers pour la population générale, ajusté en fonction de l'âge et du sexe (146). Les ingesta doivent être aussi ajustés sur la sévérité de l'atteinte pulmonaire et l'activité physique du patient. Le régime alimentaire est globalement hyperlipidique (35 à 50% des apports journaliers) et hyperprotéique (15 à 20% des apports) (146). L'apport en glucides doit compter pour environ 50% des apports journaliers avec une consommation d'aliments à index glycémique élevé (sodas) limitée au profit d'aliments à index glycémique bas.

- **Supplémentation en enzymes pancréatiques (EP) :**

Les EP sont des gélules entérosolubles contenant des microbilles d'enzymes pancréatiques dérivées de porcs. Elles suppléent le déficit en enzymes pancréatiques endogènes et permettent de corriger l'absorption en lipides et en protéines (147). En France, seuls le Créon (5000, 12000, 25000 et 40000) et l'Eurobiol (2500, 12500, 25000) sont disponibles et remboursés par la Sécurité sociale à la hauteur de 65% (en dehors du Créon 40000).

Une supplémentation par EP est associée à une amélioration clinique dans la mucoviscidose. Dans une étude comparant la prise en charge entre les centres de Boston (régime hypercalorique hypolipidique, faible posologie en EP) et de Toronto (régime hypercalorique hyperlipidique et forte posologie en EP) en 1988, le poids était significativement plus élevé et la mortalité plus basse chez les patients de Toronto comparés à ceux de Boston (148). Des données cliniques plus récentes confirment l'amélioration de l'état nutritionnel après initiation d'une supplémentation par EP (149,150).

Les données des études cliniques menées sur des enzymes pancréatiques non dérivées de porcs, lipomatase, sont prometteuses (151). Cependant, ces molécules ne sont pas encore recommandées.

En pratique, il est préconisé de prendre les gélules en début de repas avec une prise supplémentaire si la durée du repas excède les 30 minutes. La gélule ne doit être ni mâchée ni écrasée. La quantité d'enzymes présentes dans une capsule (notée en nombre d'unités de lipase/capsule multiplié par 1000) est variable et permet d'adapter la posologie à l'âge, au poids et à la prise alimentaire du patient (**Tableau 1**).

Âge	Posologie
< 1 an	Dose de 2000 à 4000 unités lipase/120mL de préparation pour nourrissons ou de suite (ou estimation de la prise de lait maternel et environ, 2000 unités lipase/g de graisse
De 1 an à 4 ans	Dose de 2000 à 4000 unités lipase/g de graisse, en augmentant la dose si nécessaire
> 4 ans	Dose initiale de 500 unités lipase/kg/repas, en augmentant si nécessaire jusqu'à dose maximale de :  1000 à 2500 unités lipase/kg/repas, ou 10000 unités lipase/kg/j, ou 2000 à 400 unités lipase/g de graisses consommées dans le repas, les collations et les boissons

**Tableau 1 : Posologie de supplémentation en enzyme pancréatique selon l'âge (146).**

La posologie du traitement doit être adaptée par une équipe médicale. Dans une étude récente prospective multicentrique interventionnelle ouverte de 6 mois chez 171 enfants de 24 mois à 18 ans atteints de mucoviscidose et insuffisants pancréatiques (défini par FE-1 < 200µg/g de selles), la gestion autonome du traitement par le patient avec l'aide d'une application mobile MyCyFAPP est associée certes à une amélioration de la qualité de vie des patients mais surtout à un déclin significatif du score Z de l'IMC et à une augmentation des symptômes digestifs (152).

L'efficacité de la supplémentation est mesurée cliniquement (courbe de croissance staturo-pondérale, IMC et symptomatologies digestives) plus ou moins associée à une mesure de la graisse fécale. Il est recommandé de ne pas dépasser 2500 unités lipases/kg/repas et 10000 unités lipases/kg/jour (146). L'utilisation de posologie au-delà des limites doit être réalisée sous une surveillance clinique étroite. En effet des

cas de sténoses coliques ont été rapportés et associés à une consommation élevée d'EP >20 000 unités lipases/kg/jour (153).

- **Vitaminothérapies et oligoéléments (146) :**

La mucoviscidose est un facteur de risque de déshydratations extra et intracellulaire. L'apport en sodium doit être adéquat. Bien qu'aucune recommandation Européenne ne statue dessus, les instances américaines préconisent un apport sodique d'au moins 4 mEq/kg/jour chez les enfants de moins de 2 ans et un régime riche en sel au-delà de 2 ans (114,145).

Le dosage des vitamines liposolubles (A, D, E, K) doit être réalisé régulièrement dans la mucoviscidose car les patients sont à risque de carence. Il convient d'instaurer une supplémentation vitaminique en présence de concentration en-dessous des normes.

La supplémentation en vitamine A peut être réalisée sous forme de Rétinol (vitamine A préformée : 4000 à 10000 UI/jour) ou de Bêtacarotène (provitamine A : 1mg/kg/ jour, maximum de 50mg/j) pendant 12 semaines. La posologie est adaptée selon les taux sériques de vitamine A.

La supplémentation en vitamine D, sous la forme vitamine D3 (cholécalférol), est prescrite à 400UI/j (maximum 1000 UI/j) en dessous de l'âge de 1 an, à 800UI/j (maximum 2000UI/j) de 1 à 10 ans, et à 4000 UI/j au-delà de 10 ans. Les recommandations européennes sur l'apport journalier en calcium varient selon l'âge du patient (**Tableau 2**).

Âge	Apport journalier en calcium
0 à 6 mois	200mg/j
7 à 11 mois	280mg/j
1 à 3 ans	450mg/j
4 à 10 ans	800mg/j
11 à 17 ans	1150mg/j
18 à 25 ans	1000mg/j
>25 ans	950mg/j

**Tableau 2 : Recommandations européennes d'apport journalier en calcium.**

Pour les enfants de moins de 1 an, les supplémentations en vitamine K (sous forme de vitamine K1) et vitamine E (sous forme alpha-tocophérols) sont prescrites à des posologies de 0,3-1mg/j et 50UI/j respectivement. Les posologies sont augmentées à 1-10mg/j et 100-400UI/j pour les patients de plus de 1 an.

La supplémentation en zinc pendant 6 mois est envisagée en présence d'une carence : 15mg/jour pour les enfants de 8 à 12 ans et 25mg/j pour les patients de plus de 12 ans. Aucune recommandation ne statue sur la nécessité d'une supplémentation en sélénium dans la mucoviscidose.

- **Impact des modulateurs de CFTR sur la fonction exocrine du pancréas :**

Les modulateurs de CFTR ont pour objectif de corriger les défauts d'expression et/ou d'activité de la protéine CFTR mutée. En plus de leur effet pulmonaire et nutritionnel, ces molécules semblent aussi avoir un effet bénéfique sur la fonction exocrine du pancréas (120,121,154). En effet les données cliniques récentes observent des cas de patients IP devenant SP après initiation d'un traitement par modulateur de CFTR.

Sur les 345 patients inclus dans une méta-analyse de 24 études, 21,3% des patients IP sont devenus SP après un traitement par modulateur de CFTR (122). L'amélioration de la fonction pancréatique était d'autant plus fréquente chez les sujets plus jeunes, indépendamment de la durée de traitement, du génotype, et de la molécule utilisée. Les modulateurs de CFTR sont aussi associés à une augmentation de la FE-1 de  $190,5 \mu\text{g/g} \pm 151$  de selles après 2 ans de traitement. Une étude observationnelle portée sur 18 patients a montré une amélioration de l'absorption des lipides de 9% après 4 mois d'lvacaftor.

Autrement, les modulateurs de CFTR sont associés à une diminution de la trypsinémie, de l'amylasémie, de la lipasémie et du pH intestinal (42,155,156).

Au niveau thérapeutique, deux séries de cas de 4 et 7 patients ont observé une diminution de posologie d'EP de 4000 et 1200 unités de lipases/kg/jour après un an de traitement (154,157).

Les modulateurs de CFTR sont aussi associés à une diminution du risque de pancréatite aiguë de 87% (122).

Bien que les résultats sur ces nouvelles molécules semblent encourageants, le niveau de preuves des études montrant leurs bénéfices sur la fonction exocrine pancréatique reste limité. En effet, les données disponibles sont majoritairement issues d'études cas témoins ou de séries de cas avec un faible effectif de patients inclus.

En résumé, d'une part, la mucoviscidose est associée à une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) précoce constituant un facteur de risque de morbi-mortalité dans la maladie. D'autre part, les patients ayant une fonction pancréatique conservée ont un

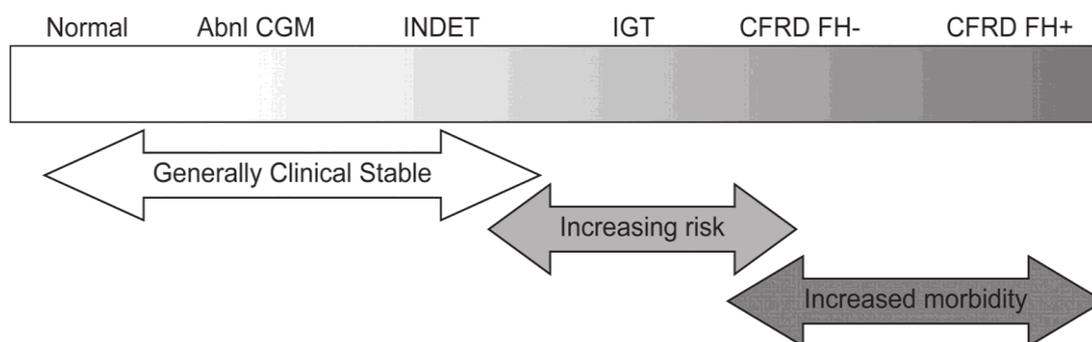
risque de pancréatites aiguës récidivantes hyperalgiques. La correction de la fonction exocrine du pancréas par EP est associée à une amélioration nutritionnelle et pulmonaire. Les données cliniques récentes observant une normalisation de la fonction exocrine après initiation de traitements par modulateurs suggèrent un potentiel réversibilité de l'IPE dans la mucoviscidose.

## 2. Atteinte de la fonction endocrine du pancréas

L'atteinte endocrine constitue la seconde atteinte pancréatique de la mucoviscidose.

### a) Epidémiologie

Les anomalies de la tolérance au glucose, témoins de l'altération de la fonction endocrine du pancréas, sont visibles dès le plus jeune âge dans la mucoviscidose. Elles se manifestent initialement par des anomalies précoces uniquement visibles à la mesure continue du glucose (MCG). Les patients présentent par la suite des anomalies à l'HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale) avec une intolérance au glucose puis un diabète de la mucoviscidose (DM) (**Figure 9**) (158,159).



**Figure 9 : Evolution de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose (159) .**

Le DM est une comorbidité majeure de la mucoviscidose avec une prévalence qui augmente avec l'âge. En France, elle concerne 20% des patients de moins de 18 ans, 20 à 40% des 18 à 40 ans et 40% des plus de 40 ans (3). En dehors de l'âge, les facteurs de risque du DM sont : le génotype (incidence plus élevée dans les classes de mutations sévères), le sexe féminin, la sévérité de l'atteinte respiratoire, l'atteinte hépatique, la corticothérapie, la transplantation et l'IPE (160–166). Certaines données de la littérature décrivent une corrélation entre antécédent familial, certaines prédispositions génétiques de diabète de type 2 et un risque augmenté de DM (165).

b) Physiopathologie du diabète de la mucoviscidose :

La physiopathologie du DM est complexe et multifactorielle. Deux facteurs concourent à l'apparition du DM : [1] l'insulinopénie, [2] l'insulinorésistance (167,168). D'une part, l'insulinopénie est précoce. Elle est liée à un remodelage de l'îlot de Langerhans, une inflammation intra-insulaire, un effet direct de la mutation CFTR sur la cellule  $\beta$  et à une diminution de l'effet incrétine. D'autre part, l'insulinorésistance est favorisée par l'état inflammatoire chronique de la mucoviscidose, les exacerbations pulmonaires et par les corticothérapies.

➤ **Remodelage de l'îlot pancréatique :**

En plus des modifications au niveau du tissu pancréatique exocrine dans la mucoviscidose, les îlots pancréatiques présentent aussi un changement morphologique (169,170). L'examen histologique de pancréas humain décrit la présence d'une infiltration de substances amyloïdes, adipeuse et fibreuse intra-insulaire (93,171). Les îlots de Langerhans forment des agrégats dispersés au sein

du parenchyme pancréatique (172). De plus, les auteurs observent une diminution de la taille et une destruction de la structure des îlots pancréatiques, et une diminution de la population de cellules endocrines intra-insulaires ( $\alpha$  et  $\beta$ ) (173).

➤ **Inflammation intra-insulaire**

De nombreuses études démontrent la présence de cellules inflammatoires intra-insulaires, principalement des lymphocytes T (172,174). Les cytokines pro-inflammatoires (IL6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ ) libérées par ces cellules exercent un effet cytotoxique sur la cellule  $\beta$ . De plus, le stress cytokinique induit un stress oxydant délétère pour la fonction de la cellule à insuline (175).

L'impact de l'atteinte exocrine pancréatique sur la fonction des cellules endocrines intra-insulaires sera abordé en détail dans un paragraphe spécifique.

➤ **Impact intrinsèque de CFTR**

Le rôle de la mutation CFTR sur la fonction de la cellule  $\beta$  est controversé. Deux modèles sont décrits dans la littérature : [1] expression de CFTR de la cellule  $\beta$  avec altération de la fonction endocrine secondaire à une dysfonction de CFTR, [2] absence d'expression de CFTR de la cellule  $\beta$  conduisant à une absence d'impact de la dysfonction CFTR sur l'insulinosécrétion.

Plusieurs modèles expérimentaux montrent l'expression de CFTR de la cellule à insuline avec une altération de l'insulinosécrétion secondaire à la dysfonction de CFTR. Guo et al. montrent une activité d'un canal Cl<sup>-</sup> au niveau d'une lignée et des cellules primaires  $\beta$  des souris (176). Cette activité peut être induite par l'hyperglycémie et abolie en présence d'une dysfonction CFTR (par l'inhibition

pharmacologique de CFTR par GlyH-101 ou par mutation delta-F508). Devant ces résultats, les auteurs suggèrent donc que l'échange en ions chlorures au niveau de la cellule  $\beta$  serait médiée par CFTR. La dysfonction CFTR dans leur modèle in-vitro et ex-vivo contribue aussi à une augmentation de la concentration intra-cellulaire de Cl<sup>-</sup>, une altération de l'exocytose de la cellule  $\beta$  et à une diminution de l'insulinosécrétion. Le traitement des cellules par modulateur de CFTR, VX-809, protège les cellules des variations induites par la dysfonction CFTR. In-vivo, les souris mutées delta-F508 présentent une glycémie plus élevée et une insulémie plus basse à 15 min et 30 min après l'injection intra-veineuse de glucose (2g/kg) comparées aux souris saines. D'autres modèles murins, in vitro et ex-vivo, retrouvent une expression d'ARNm et de protéine CFTR au niveau de l'îlot pancréatique mais les auteurs ne précisent pas si l'expression est présente au niveau de la cellule  $\beta$  (177,178). L'inhibition pharmacologique de CFTR dans ces modèles conduit à une diminution de l'insulinosécrétion (178).

Le rôle protecteur de CFTR sur la cellule  $\beta$  est controversé par des données de littérature infirmant l'expression de CFTR de la cellule à insuline. Dans un modèle d'îlots pancréatiques de furets, les auteurs ne retrouvent pas d'expression d'ARNm ou de protéine CFTR (179). Cependant, les furets invalidés CFTR présentent une diminution de la première phase de l'insulinosécrétion et une anomalie de tolérance au glucose à la naissance. De manière similaire, les porcelets invalidés CFTR présentent aussi une anomalie de tolérance au glucose associée à une altération de la réponse insulinaire à l'hyperglycémie (180).

L'analyse transcriptomique de 270 cellules primaires  $\beta$  humains montrent une expression minimale d'ARNm de CFTR retrouvée uniquement chez 5% des cellules (172). L'absence d'expression de CFTR est confirmée par l'absence de marquage de la protéine en immunohistochimie sur les cellules positives au marquage à l'insuline, au glucagon et à la somatostatine. De plus, cette étude montre que les îlots issus de souris invalidées CFTR ne présentent pas de variation de l'insulinosécrétion comparés aux cellules saines. L'expression des gènes liés à la sécrétion d'insuline et de glucagon est aussi superposable entre les souris mutées et saines. In vivo, les souris invalidées CFTR ne présentent pas d'anomalies de tolérance au glucose.

Si les données sur le rôle intrinsèque de CFTR sur la fonction de la cellule  $\beta$  sont parcellaires, l'impact de CFTR sur la fonction des cellules endothéliales intra-insulaires reste méconnu. En effet, d'une part, la cellule endothéliale intra-insulaire stimule la prolifération de la cellule  $\beta$  et l'insulinosécrétion en réponse à l'hyperglycémie (181,182). D'autre part, l'expression de CFTR est démontrée dans divers territoires endothéliaux (183–185). La dysfonction CFTR de la cellule endothéliale est associée à une altération de la barrière endothéliale, une augmentation de l'inflammation (augmentation des cytokines pro-inflammatoires telles qu' IL8 ou IL-1 $\beta$ ), une augmentation du stress oxydant et une activation de la coagulation (186).

#### ➤ **Diminution de l'effet incrétine**

La mucoviscidose est associée à une diminution des sécrétions des hormones intestinales capables de réguler l'insulinosécrétion pancréatique : les incrétines. D'une part, des études montrent que les patients atteints de mucoviscidose présentent une

diminution de GLP1 (glucagon like peptide-1) et de GIP (gastric inhibitory polypeptide), hormones stimulant l'insulinosécrétion (187–189). D'autre part, l'acyl-ghréline, inhibiteur de l'insulinosécrétion, semble être augmenté dans la mucoviscidose (179) .

De plus une dysfonction CFTR conduit à une diminution de la sensibilité de la cellule  $\beta$  au GLP1. En effet dans un modèle ex-vivo d'îlots pancréatiques murin et humain, l'inhibition pharmacologique de CFTR (par GlyH-101 ou CFTR inh-172) conduit à une absence de stimulation de l'insulinosécrétion par le GLP-1 en réponse à l'hyperglycémie (178).

➤ **Insulinorésistance :**

L'état pro-inflammatoire chronique et l'utilisation de glucocorticoïdes dans la mucoviscidose contribuent à l'apparition d'une insulinorésistance (190). Cette insulinorésistance résulte d'une diminution du nombre de transporteurs cellulaires du glucose de type 4 (GLUT-4). Ce transporteur, activé par l'insuline, est responsable des échanges cellulaires de glucose au niveau du muscle squelettique et du tissu adipeux.

c) Du dépistage au diagnostic

En raison de la précocité des anomalies de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose, les recommandations actuelles préconisent un dépistage annuel par hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) dès l'âge de 10 ans (31,191).

➤ Hyperglycémie provoquée par voie orale :

L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) reste la seule méthode de dépistage des anomalies de la tolérance au glucose recommandée dans la mucoviscidose (191). La présence d'anomalies de la tolérance au glucose à l'HGPO est associée à un déclin pulmonaire et nutritionnel (128,162). Le test consiste en une ingestion de 1,75g/kg de glucose (maximum de 75g), précédée d'une période de jeûne de 8h, accompagnée d'un prélèvement de la glycémie veineuse toutes les 30 minutes pendant 2 heures (161). La tolérance au glucose est définie selon les valeurs de la glycémie veineuse à jeun (G0), à 1 heure (G1h) et à 2 heures (G2h) de l'HGPO (**Tableau 3**).

Tolérance au glucose	G0 (mg/dL)	G1h (mg/L)	G2h (mg/L)
<b>Normale</b>	<126	<200	<140
<b>Hyperglycémie à jeun modérée</b>			
<b>INDET (Indéterminée)</b>	<126	≥200	<140
<b>Intolérance au glucose</b>	<126		≥140 mais <200
<b>DM sans hyperglycémie à jeun</b>	<126		≥200
<b>DM avec hyperglycémie à jeun</b>	>126		

**Tableau 3 : Classification de la tolérance au glucose selon les résultats de l'HGPO.** Abréviations : DM : diabète de la mucoviscidose, G0 : glycémie veineuse à jeun, G1h : glycémie veineuse à 1h, G2h : glycémie veineuse à 2h (161,191).

La simple mesure de la glycémie à jeun est facile à obtenir mais insuffisante pour définir la tolérance au glucose dans la mucoviscidose car elle reste longtemps normale

malgré la présence d'anomalies marquées de glycémie post-prandiale (192). La présence d'anomalies de glycémie aux temps intermédiaires de l'HGPO est associée à un risque plus élevé de développer un DM (193).

Les modalités actuelles du dépistage des anomalies de la tolérance au glucose par HGPO sont de plus en plus controversées. D'une part les seuils utilisés correspondent aux valeurs associées au risque de développement de rétinopathie dans le diabète de type 2. D'autre part, l'adhérence au test est très faible. Les données du registre américain de la mucoviscidose en 2020 enregistrent un pourcentage de dépistage de 53% chez les sujets de 10 à 17 ans, et seulement 24% chez les plus de 18 ans (5). En France, environ 70% des centres réalisent un dépistage annuel par HGPO à partir de 10 ans (194).

De nouvelles alternatives de dépistages à l'HGPO sont proposées mais avec un succès limité.

➤ HbA1c :

L'HbA1c est une mesure facilement accessible et permet d'établir le diagnostic de diabète dans la population générale à des valeurs >6,5%. En France, l'HbA1c est mesurée par 50% des centres mais est souvent associée à d'autres paramètres glycémiques en raison de son inaptitude à détecter les hyperglycémies précoces, particulièrement post-prandiales (194). Quelques études ont proposé des seuils de dépistage du DM à l'aide de l'HbA1c mais les résultats sont hétérogènes. Burgess et al. ont montré une sensibilité à 93% pour un seuil de HbA1c à 5,8 % (195). Cependant, la sensibilité de l'HbA1c à ce seuil de 5,8% n'était que de 68,2% avec une

spécificité de 60,5% dans une autre étude cohorte de 207 patients (196). Plus récemment, une étude prospective monocentrique avec un suivi de 3 mois de 77 adultes atteints de mucoviscidose a montré une sensibilité à 44% et une spécificité à 91% d'un HbA1c >5,8% (197). L'HbA1c a une valeur prédictive positive élevée, notamment au seuil de 6,5%, mais a une valeur prédictive négative faible pour établir le diagnostic de DM.

➤ Mesure continue du glucose

La mesure continue du glucose (MCG) constitue une approche intéressante de dépistage des anomalies de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose. 92,8% des centres français ont déjà intégré la MCG comme outil d'évaluation de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose (194). Elle permet de recueillir plus de données et a moins de contraintes que l'HGPO. De plus, la MCG permet d'avoir le profil de tolérance au glucose du patient dans son environnement habituel (régime alimentaire, activité physique). Dans une étude observationnelle prospective monocentrique américaine menée de 2014 à 2018 sur 93 sujets de 6 et 25 ans atteints de mucoviscidose, les auteurs ont observé une corrélation significative entre les variables de MCG (par IPro2 sur 7 jours) et celles de l'HGPO (198). Cependant, aucune variable de MCG n'était significativement associée au diagnostic de DM. Un pourcentage (%) de temps >140mg/dL supérieur à 1,5% avait une sensibilité et une spécificité diagnostique de DM à 55% (Aire sous la courbe à 0,60). Dans une autre étude observationnelle multicentrique de 77 patients adultes, un % de temps > 140mg/dL à 17,5% et % de temps > 180mg/dL à 3,4% était associé au DM avec une sensibilité à 87% et 90% respectivement, une spécificité à 95% (197).

➤ Autres tests de dépistage

Les glycémies post-prandiales constituent un marqueur potentiel des anomalies de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose en étant plus sensible que la glycémie à jeun. Cependant, elles font face à une difficulté de reproductibilité en absence de standardisation des repas. Les tests de repas mixtes sont intéressants mais sont fastidieux limitant leurs utilisations en pratique courante.

Les autres tests de dépistage comme l'albumine glyquée ou la fructosamine ont été aussi étudiés mais ont encore un intérêt limité dans le dépistage du DM (199).

d) Une expression clinique peu spécifique :

Les symptômes cliniques liés au DM sont peu spécifiques et insidieux : syndrome polyuro-polydipsique, retard de croissance staturo-pondéral, retard pubertaire, déclin pulmonaire ou altération de l'état nutritionnel inexplicée. Le DM peut aussi être présent en absence de toute symptomatologie clinique. L'acido-cétose diabétique est rare en raison d'une diminution de sécrétion du glucagon des cellules  $\alpha$ .

e) Impact clinique des anomalies de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose :

Les anomalies de la tolérance au glucose constituent un facteur de morbi-mortalité dans la mucoviscidose (200,201). L'hyperglycémie dans le DM est associée à une augmentation de la concentration de glucose au niveau de l'épithélium pulmonaire favorisant les infections microbiennes concourant à l'inflammation locale (202).

L'insulinopénie est responsable d'un état catabolique constituant un facteur de risque de dénutrition et d'une anomalie de la croissance durant l'enfance (203).

- Impact des anomalies précoces de la tolérance au glucose :

Les anomalies précoces de la tolérance au glucose constituent les stades de troubles glucosés précédant l'incidence du DM. Elles peuvent se traduire par des anomalies aux temps intermédiaires de l'HGPO, ou bien par des anomalies uniquement décelées à la mesure continue du glucose. Ces anomalies semblent être liées à une altération clinique dans la mucoviscidose.

Dans une étude rétrospective, Terliesner et al. observent un déclin respiratoire et nutritionnel précédant le diagnostic de mucoviscidose (204). D'autres études démontrent qu'une hyperglycémie à 1h de l'HGPO est corrélée à une diminution du VEMS (%) et du CVF (%) (201,205,206).

Les anomalies de tolérance au glucose révélées par la mesure continue du glucose sont elles aussi associées à une altération de l'état nutritionnel et de la fonction pulmonaire (197). Dans une étude rétrospective monocentrique de 85 enfants atteints de mucoviscidose, les auteurs observent une association significative entre l'augmentation du pourcentage (%) de temps d'hyperglycémie >140mg/dL et un déclin pondéral ou un déclin pulmonaire (baisse de VEMS de 5% et du FVC de 3%) (207). Dans une étude observationnelle strasbourgeoise, les hyperglycémies >200mg/dL sont liées à une augmentation de la prévalence d'infections par *Pseudomonas Aeruginosa* (208).

A contrario, une cohorte canadienne récente ne relève aucune différence significative d'évolution pulmonaire entre les patients ayant développé un DM versus ceux n'ayant pas développé de DM (129).

- Impact clinique du diabète de mucoviscidose :

Au stade de diabète de la mucoviscidose, l'hyperglycémie est associée à une réduction significative de la fonction pulmonaire, de l'état nutritionnel et à une augmentation de la mortalité dans la mucoviscidose (162). Une étude rétrospective menée sur 5892 patients inscrits dans le registre anglais de la mucoviscidose de 1996 à 2005 observe une mortalité 3 fois plus importante chez les patients avec DM comparés à ceux ayant une tolérance au glucose normale, indépendamment de l'âge (160). L'analyse de la cohorte européenne de 2008 à 2015 montre une prévalence d'infections chroniques plus élevée (avec un odd ratio à 1,32) chez patients avec DM (162). De plus, le pourcentage de patients avec une atteinte pulmonaire sévère (VEMS < 40%) ou modérée (VEMS entre 40 et 80%) était significativement plus élevé dans le groupe DM versus sans DM indépendant de l'âge ou de la fonction exocrine du pancréas. Les patients avec DM avaient aussi un score Z de l'IMC plus bas. L'analyse rétrospective de la cohorte canadienne entre 2004 et 2009 confirme les observations retrouvées au niveau de la cohorte européenne : IMC plus bas chez les patients avec DM comparés à ceux ayant une tolérance au glucose normale respectivement à 22,2kg/m<sup>2</sup> versus 24,1kg/m<sup>2</sup> (p<0,05) (129). Une différence significative de VEMS était retrouvée entre les deux groupes : 63,9% (patients avec DM) versus 78,1% (patients sans DM) (p<0.05).

Les complications microvasculaires dans le diabète de la mucoviscidose restent rares (209). Néanmoins, l'amélioration de l'espérance de vie et l'augmentation des cas de surpoids et d'obésités pourraient conduire à une augmentation de la fréquence des atteintes vasculaires dans cette maladie (210–212).

Quelques cas de coronaropathies ont été rapportés dans la mucoviscidose (213,214). Les complications microvasculaires sont aussi observées dans le DM. Une étude menée sur 74 patients atteints de mucoviscidose retrouve une rétinopathie chez 24% des patients (215). Comparés aux patients avec un diabète de type 1, les sujets avec un DM ont une prévalence plus élevée de microalbuminurie (14% versus 21%,  $p < 0,001$ ) mais une prévalence de rétinopathie plus basse (24% versus 10%,  $p < 0,05$ ) (216) ; la prévalence de neuropathie et de néphropathie entre les deux types de diabète était similaire.

Un dépistage annuel des complications microvasculaires dans la mucoviscidose est recommandé après 5 ans d'évolution du DM ou dès la présence d'une hyperglycémie à jeun.

f) Prise en charge :

➤ Règles hygiéno-diététiques :

L'insulinopénie progressive et précoce dans la mucoviscidose favorise un état catabolique pouvant amener à une dénutrition. Cette dernière est associée à un déclin de la fonction pulmonaire et à une surmortalité (217,218). Dans ce contexte, il est primordial de maintenir une prise en charge nutritionnelle optimale incluant un apport calorique suffisant (219). Cependant, aucune étude n'a démontré à ce jour un

bénéfice clinique d'un changement de régime alimentaire en présence de diabète de mucoviscidose (220).

Depuis la mise sur le marché des traitements par modulateurs de CFTR, le profil métabolique des patients change avec une augmentation des cas de surpoids et d'obésité. Dans ce contexte, il est nécessaire d'étudier l'impact nutritionnel et pulmonaire d'un régime alimentaire avec apport limité en glucide.

L'activité physique joue un rôle important dans le contrôle des hyperglycémies dans le diabète. Dans le DM, l'activité physique est associée à une diminution des excursions glycémiques post-prandiales et des besoins insuliniques (221).

➤ Prise en charge médicamenteuse :

Si la prévention primaire et secondaire cardiovasculaire constituent les critères de jugement principal de l'efficacité des traitements anti hyperglycémiant dans le diabète de type 1 et type 2, l'efficacité des traitements du DM est basée sur leur effet pulmonaire et nutritionnel.

➤ Insulinothérapie :

Seule l'insulinothérapie est recommandée dans la prise en charge du DM.

L'insulinothérapie est associée à une amélioration glycémique, pulmonaire et nutritionnel dans le DM (222,223).

Une étude prospective cas témoins menée sur 28 patients avec DM met en évidence une fonction pulmonaire significativement plus basse chez les patients non traités versus ceux sous insulinothérapie par NPH (224). Dans une étude prospective

multicentrique randomisée en double aveugle sur 12 mois menée sur 74 adultes avec un DM de 2007 à 2009, le déclin pulmonaire était moins important chez les patients traités par insuline comparés à ceux sans traitement (222). Au niveau nutritionnel, l'initiation d'une insulinothérapie permet de ralentir voire de maintenir l'IMC des patients.

Le profil d'hyperglycémie des patients est variable d'un sujet à l'autre en raison d'une différence de régime alimentaire, d'activité physique et du stade d'évolution de la mucoviscidose. Par conséquent, une insulinothérapie adaptée au patient, dit « à la carte » est recommandée.

Les premières anomalies de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose se traduisent par une hyperglycémie post-prandiale. L'utilisation des analogues rapides de l'insuline est recommandée dans ce cas de figure. La NPH fut initialement utilisée mais rapidement remplacée par les analogues rapides plus récentes en raison du risque moindre d'hypoglycémies (222). Les nouvelles formes d'insulines dites « ultra-rapides » en raison de leur délai d'activité pharmacologique rapide (<3h) sont particulièrement intéressantes (225). Elles ont l'avantage de réduire rapidement l'hyperglycémie post-prandiale précoce tout en limitant le risque d'hypoglycémies tardives (226). De plus, leurs pharmacodynamies permettent de réaliser des injections après le repas.

En présence d'hyperglycémie à jeun, l'adjonction d'une insuline lente est recommandée (227). Plusieurs formes pharmacologiques existent selon leurs durées d'actions. Les insulines dites ultra lentes, pouvant agir 36 à 42h après injections,

permettent une plus grande flexibilité d'utilisation notamment chez les jeunes patients.

Dans la mesure où les besoins insuliniques sont mixtes (à jeun et post-prandial), la modalité de l'insulinothérapie doit être laissée au choix du patient guidé par le clinicien. Les multiples injections journalières incluent une insuline basale avec une insuline rapide aux repas. Les infusions d'insulines par pompe sous cutanée peuvent aussi être proposées. Il s'agit d'un dispositif électronique externe avec cathéter sous cutané couplé à un capteur permettant de délivrer des débits horaires d'insuline variables. Une cohorte prospective de 9 patients avec DM sur 6 mois confirme l'efficacité de l'insulinothérapie par pompe sous-cutanée (Medtronic Paradigm dans l'étude) dans le traitement du DM (228).

L'utilisation de systèmes de pompes à insulines couplées à un capteur avec contrôle automatisé du débit insulinique, système dit « hybride » ou « boucle semi-ouverte /fermée », montrent de plus en plus d'intérêt dans la prise en charge du diabète. Dans une étude rétrospective multicentrique de 13 sujets avec DM, l'utilisation d'une pompe à insuline Tandem t:slim X2 couplé à système Control IQ™ est associée à une diminution du % temps >70mg/dL et <180mg/dL, d'une diminution du glucose moyen, du % temps >180mg/dL, de l'écart type du glucose moyen et du coefficient de variabilité (229). Aucune amélioration significative n'a été observée sur les variables d'hypoglycémies (% temps <54mg/dL et % temps <70mg/dL) (229).

➤ Antidiabétiques oraux :

Quelques études ont évalué l'effet métabolique et clinique des antidiabétiques oraux (ADOs) dans la mucoviscidose. Dans une étude multicentrique double aveugle randomisée de 12 mois menée sur 74 adultes avec DM, le répaglinide n'a pas amélioré la glycémie à jeun et la glycémie post-prandiale (222). Dans une autre étude multicentrique ouverte, randomisée avec un suivi de 24 mois, la glycémie à jeun et l'HbA1c n'étaient pas significativement différentes entre les patients traités par répaglinide et par insuline rapide (230). Cependant, l'insulinothérapie utilisée dans cette étude, Actrapid®, augmente le risque d'hypoglycémie et a mené à un potentiel sous dosage de l'insuline.

Les analogues du GLP-1 sont intéressants pour améliorer la glycémie post-prandiale. Cependant leur prescription dans le DM reste limitée en raison du risque de perte pondérale et de pancréatites aiguës iatrogènes. Quelques études sont néanmoins décrites dans la littérature. Dans une étude de 6 patients atteints de mucoviscidose avec intolérance au glucose, l'exénatide est associée à une amélioration de la glycémie prandiale. Le sémaglutide a montré une efficacité clinique dans un cas témoin d'un jeune homme de 21 ans avec DM avec une réduction de l'HbA1C de 9,1% à 6,7% après 3 mois de traitement (231). Cependant le sujet avait présenté conjointement une perte pondérale de 2kg.

Dans une étude récente monocentrique randomisée de 26 patients IP avec intolérance au glucose, un traitement par sitagliptine 100mg/j pendant 6 mois n'est pas associé à une amélioration de l'insulinosécrétion et de la tolérance au glucose des patients (232).

Bien que quelques ADOs aient montré leur efficacité sur le contrôle glycémique dans le DM, aucun n'a prouvé un bénéfice clinique sur la fonction pulmonaire ou nutritionnelle.

➤ Les modulateurs de CFTR

Plusieurs données récentes mettent en évidence l'efficacité des modulateurs de CFTR sur la tolérance au glucose dans la mucoviscidose (233). L'étude pilote en 2013 de Bellin et al. en 2013 sur 5 patients atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation G551D montre une amélioration de l'insulinosécrétion après 4 semaines de traitement par Ivacaftor (234). L'analyse de la cohorte anglaise et américaine de 2012 à 2016 révèle une diminution du risque de DM de 5 à 10% en présence d'un traitement par Ivacaftor (235). L'équipe strasbourgeoise de Misgault et al. retrouve dans une étude prospective observationnelle multicentrique une amélioration de la tolérance au glucose 1 an après une bithérapie par Lumacaftor/Ivacaftor, avec notamment une baisse significative de la glycémie à 2h de l'HGPO (236). Dans une étude prospective observationnelle récente, 23 sujets traités par triple thérapie de modulateurs de CFTR Elaxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Kaftrio®) (14 diabétiques et 9 non diabétiques) ont amélioré leurs variables de mesure continue du glucose après 7 mois de traitement avec une diminution du % temps > 200mg/dL, glucose moyen, une augmentation du % temps >70mg/dL et <180mg/dL (237). L'amélioration glycémique après Kaftrio® est aussi reportée dans une cohorte américaine de 134 patients (238).

➤ La greffe de pancréas ou d'îlots pancréatiques dans la mucoviscidose :

La greffe de pancréas ou d'îlots pancréatiques est une thérapeutique proposée principalement aux patients avec un diabète de type 1 instable (239). Ces traitements peuvent être aussi indiqués dans certains cas de DM.

▪ Greffe combinée poumons-pancréas :

La greffe combinée poumons et pancréas permet de traiter l'insuffisance respiratoire terminale, l'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine dans la mucoviscidose.

Les premiers cas de transplantations combinées poumons-pancréas ont été décrits en 2007 : 3 patients de 25 à 27 ans avec une insuffisance respiratoire terminale et un DM sous insulinothérapie (240). La greffe a permis une normalisation de la tolérance au glucose, l'arrêt de l'insulinothérapie et de la supplémentation en EP, une amélioration de l'IMC. Cependant les patients ont présenté des complications post-chirurgicales.

▪ Greffe d'îlots pancréatiques

La greffe d'îlots pancréatiques consiste en une injection intra-portale d'îlots pancréatiques purifiés (11.000 îlots IEQ/kg) provenant de donneurs cadavériques. La procédure permet de palier aux complications post-chirurgicales de la greffe du pancréas. Les événements thrombo-emboliques notamment portales nécessitent une anticoagulation préventive avec une surveillance biologique et radiologique étroite. L'immunosuppression, sans corticostéroïdes, consiste habituellement en une bithérapie par inhibiteur mTOR (Tacrolimus ou Sirolimus) et Mycophénolate Mofétil.

Les premiers résultats de greffe combinée poumons-îlots pancréatiques dans la mucoviscidose ont été rapportés par le groupe de Genève et Lausanne, le premier en 1994 puis 3 entre 2007 et 2008 (241–243). 4 patients âgés de 27 ans en médiane avec insuffisance respiratoire terminale, insuffisance pancréatique exocrine et DM sous insulinothérapie avaient bénéficié de ce traitement. 6 mois après la greffe, les patients présentaient un peptide C plasmatique median de 1,57µg/L [0,68 ; 2,19] évoquant une préservation de la fonction des îlots greffés. Les besoins insuliniques ont été réduits de moitié et la fonction pulmonaire satisfaisante.

L'étude pilote prospective interventionnelle multicentrique Franco-suisse menée sur 10 patients avec une médiane d'âge de 24 ans atteints de mucoviscidose a démontré une amélioration métabolique et pulmonaire un an après une greffe combinée poumons-îlots pancréatique (244). La fonction des îlots était conservée à un an avec un peptide C à 1,30µg/L [0,63 ; 3,00]. Ils ont observé une diminution significative de l'HbA1c passant de 7,6% [6,1 ; 9,1%] à 6,2% [5,2 ; 8,5%],  $p < 0,05$ , et une diminution de la glycémie à jeun passant de 135 mg/dL [95–140] à 105 mg/dL [102–108],  $p = 0,07$ . Les besoins insuliniques ont été diminués de 38%, de 0.65 UI/kg/jour [0.21–1.74] à 0.45 UI/kg/jour [0.00–1.14] un an après greffe,  $p < 0,05$ . Aucune complication liée à l'injection intra-portale des îlots n'a été rapportée durant la première année de suivi.

### **3. Interaction entre atteinte exocrine et endocrine du pancréas dans la mucoviscidose**

Si les deux identités, exocrine et endocrine, du pancréas semblent avoir des rôles distincts, de nombreuses études démontrent qu'une communication existe entre les

deux fonctions pancréatiques tant au niveau physiopathologique, clinique que thérapeutique.

a) **Au niveau physiopathologique :**

Les cellules exocrines et endocrines du pancréas sont issues d'un même progéniteur exprimant les gènes Pdx1, Ptf1a, et Sox9. Ces deux types cellulaires partagent l'expression de plusieurs facteurs de transcription tels que Neurog3, Neurod1, Onecut1 and Pax4, contribuant à la croissance et la différenciation cellulaire. L'absence d'expression de certains facteurs de transcription comme Ptf1a and Bhlha15 oriente le progéniteur vers un phénotype exocrine (245).

➤ L'îlot de Langerhans modifie la morphologie et la fonction des cellules exocrines.

Les cellules exocrines acineuses sont organisées en 2 régions dépendant de leur proximité avec les îlots de Langerhans : péri et télé-insulaire. Les cellules exocrines localisées en péri-insulaires sont plus grandes et présentent un cytoplasme plus volumineux, des granules de zymogènes plus grands et un noyau cellulaire plus large comparé à celui des cellules situées en télé-insulaire (246). Le pancréas endocrine secrète par ailleurs des neuropeptides qui modulent la fonction des cellules exocrines. Le peptide activateur de l'adénylate cyclase (PACAP), le monoxyde d'azote (NO), le peptide vaso-actif intestinal (VIP), et l'angiotensine II activent la fonction de la cellule exocrine. Tandis la ghréline, la PP, la pancreastatine, l'adrenomedulline, la galanine, le peptide associé au gène de la calcitonine (CGRP), le neuropeptide Y (NPY), et le peptide YY (PYY) sont inhibiteurs (247).

➤ La cellule exocrine modifie la fonction et la morphologie de l'îlot de Langerhans.

L'inflammation du tissu pancréatique exocrine induit un « dommage collatéral » sur la structure de l'îlot pancréatique (167).

Selon Hart et al., la dysfonction des cellules exocrines secondaire à la mutation CFTR induit une dysfonction de la cellule endocrine (248). Dans leur modèle, l'isolation des îlots de leur environnement inflammatoire diminue leur exposition aux cytokines pro-inflammatoires produites au niveau du tissu exocrine. De ce fait, les îlots prélevés présentent une sécrétion normale de l'insuline et du glucagon in vitro. Dans un modèle d'organoïde de pancréas type « Pancreas-on-a-chip », l'inhibition pharmacologique de CFTR des cellules ductales conduit à une diminution de la sécrétion d'insuline des cellules insulaires primaires humaines (249). Ces données suggèrent un effet paracrine du tissu exocrine sur l'îlot de Langerhans. D'après Constantinescu et al., cette communication pourrait être médiée par des microparticules. Des microparticules de pancréatiques exocrines humaines mutées delta-F508 (CFPAC-1) et normales (PANC-1) ont été collectées après induction par lipopolysaccharide de *Pseudomonas aeruginosa* et ont été injectées à une lignée endocrines murines RIN-m5F, sécrétant l'insuline. Les auteurs observent que l'insulinosécrétion des cellules traitées par microparticules CFPAC-1 est diminuée comparée à celles traitées par PANC-1 (250).

Concernant les modèles animaux, les porcelets invalidés CFTR présentent conjointement une anomalie de la tolérance au glucose, une insulino-pénie et une atteinte exocrine sévère dès leur naissance (180). Les modèles de furets invalidés CFTR décrivent une infiltration inflammatoire, une transition fibreuse avec infiltrat adipeux du parenchyme pancréatique dans les premières semaines de vie des

animaux mutés CFTR (173). De plus, les auteurs décrivent une diminution de sécrétion d'insuline et une anomalie de la tolérance au glucose.

L'analyse anatomopathologique de pancréas de patients atteints de mucoviscidose confirme la présence d'infiltrats de cellules inflammatoires, de fibrose et de cellules adipocytaires retrouvée dans les modèles animaux (93,174,248). La présence d'un DM est associée à une augmentation des lésions tissulaires au niveau du pancréas prélevé.

L'insuffisance pancréatique exocrine est parallèlement associée à une malabsorption d'antioxydants liposolubles : caroténoïdes, tocophérols et coenzyme Q, conduisant à une augmentation du stress oxydatif dans la mucoviscidose potentiellement délétère pour la cellule  $\beta$  (175,251).

**b) Au niveau clinique :**

La conservation de la fonction exocrine ne protège pas totalement d'une altération de la fonction endocrine du pancréas. Dans une étude américaine rétrospective monocentrique contrôlée de 146 patients de plus de 5 ans atteints de mucoviscidose, les auteurs n'observent pas de différence significative entre le groupe SP et le groupe contrôle (sujets sains non diabétiques) en termes de glycémie à jeun, de glycémie à 1 heure de l'HGPO, d'aire sous la courbe d'insuline ou de glucose durant l'HGPO (252). Cependant, l'index d'insuline (Insuline 30min – Insuline 0min / Glycémie 30min – glycémie 0min) est réduit de moitié dans le groupe SP comparé au groupe contrôle témoignant une diminution de l'insulinosécrétion même chez les SP. Ces observations sont confirmées par la présence d'anomalie de MCG chez des patients suffisants pancréatiques malgré un HGPO standard normal (187). Certains auteurs expliquent

ces résultats par un potentiel rôle intrinsèque de CFTR mutée de la cellule  $\beta$  (173,175,176,178). Cependant, cette hypothèse reste discutée car les résultats des études évaluant l'expression de CFTR de la cellule  $\beta$  sont hétérogènes (248,253).

Les anomalies de la tolérance au glucose sont plus prononcées en présence d'une IPE. La malabsorption secondaire à l'IPE dans la mucoviscidose est associée à une augmentation du temps de vidange gastrique, et à une augmentation d'absorption de glucides conduisant à l'apparition d'hyperglycémies post-prandiales (189).

Les anomalies précoces de la tolérance au glucose sont plus fréquentes chez les IP. Dans une étude observationnelle prospective de 2004 à 2019 avec 293 adultes atteints de mucoviscidose, la présence d'une IPE était associée à une augmentation des pics glycémiques aux temps intermédiaires de l'HGPO (254). Parallèlement, Sheik Gudipathy et al. montre que la glycémie à 1 heure de l'HGPO et le % de temps > 140mg/dL à la MCG sont plus élevés chez les patients IP versus SP (226).

L'IPE dans la mucoviscidose est aussi corrélée à une augmentation de prévalence de diabète de mucoviscidose (162). Dans l'étude de cohorte britannique de 1996 à 2005, l'IPE (définie par l'utilisation d'enzymes pancréatiques) est associée au DM avec un Odd ratio à 2.97 (1.73–5.09) (255). Des résultats similaires sont retrouvés dans une cohorte canadienne récente ayant incluses 2326 patients de 10 à 18 ans (166).

Les données sur l'impact de l'IPE sur la sécrétion en glucagon sont hétérogènes. Moran et al. ont montré que le glucagon en réponse à une hypoglycémie est diminué chez les IP versus SP alors que plus récemment Sheikh et al. n'observent pas de variation sécrétion de glucagon selon la fonction pancréatique exocrine (187,256). Les

variations des données peuvent s'expliquer par une absence de standardisation des dosages du glucagon.

**c) Au niveau thérapeutique :**

La correction de L'IPE par la supplémentation en EP est associée à une amélioration des paramètres glycémiques chez les patients IP dans la mucoviscidose. Dans une étude monocentrique randomisée en double aveugle, cross-over de 3 mois (placebo versus Créon 50 000 UI), les auteurs ont évalué la tolérance au glucose (par un test repas mixte) de 15 patients atteints de mucoviscidose de 10 à 18 ans et 7 sujets contrôles sains (appariés sur le sexe et l'âge) (257). La supplémentation par EP est associée à une amélioration des paramètres glycémiques avec une diminution de la glycémie maximale et de l'AUC de glucose durant le test. Bien que, la sécrétion de GLP1, et du temps de vidange gastrique (+37%) soient aussi améliorées par la supplémentation en EP, aucune corrélation significative n'est observée entre ces paramètres et les variables glycémiques suggérant un effet direct de la correction de l'insuffisance pancréatique exocrine sur la fonction endocrine du pancréas.

Au vu des données de la littérature, la conservation de la fonction exocrine du pancréas joue un rôle protecteur contre les anomalies précoces de la tolérance au glucose, facteur de risques de morbi-mortalité, dans la mucoviscidose. Néanmoins la description d'anomalies de tolérance au glucose chez des patients suffisants pancréatiques non visualisés à l'HGPO standard, test de dépistage de référence, nous incitent à évaluer de nouvelles modalités de dépistage des troubles glucosés dans la mucoviscidose.

Dans ce contexte, nous proposons d'évaluer les anomalies de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose selon la fonction exocrine du pancréas à l'aide d'une méthode de dépistage plus moderne : la mesure continue du glucose.

## **II. Impact de la fonction exocrine du pancréas sur les anomalies de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose : étude observationnelle multicentrique.**

Publié dans Hormone and Metabolic Research en mars 2022 (258).

### **A. Introduction**

Le nouvel aspect de la mucoviscidose, lié à l'amélioration de l'espérance de vie des patients, est associé à une augmentation des atteintes extra-pulmonaires dans cette maladie génétique. Le diabète de la mucoviscidose (DM) est plus fréquent et touche 20% des enfants et 50% des adultes atteints de mucoviscidose [1]. Sa physiopathologie est complexe et multifactorielle comprenant : effet direct de mutation CFTR sur la cellule  $\beta$ , inflammation intra-insulaire, stress oxydant, diminution de l'effet incrétine, et effet de l'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) [2, 3].

Le DM est un facteur de risque de morbi-mortalité pulmonaire et nutritionnel dans la mucoviscidose. Dans ce contexte, il est primordial de dépister les anomalies de la tolérance au glucose dans cette maladie. Il est recommandé de réaliser un dépistage annuel des anomalies de la tolérance au glucose par HGPO standard. La tolérance au glucose est définie par les valeurs de la glycémie à jeun et à 2h (G2h) du test [4, 5].

Cependant, les modalités de l'HGPO standard sont de plus en plus controversées. En effet, des données de la littérature montrent que des hyperglycémies à des temps intermédiaires de l'HGPO et à la mesure continue du glucose (MCG) sont présentes malgré une HGPO standard strictement normale [6-8]. L'élévation de la glycémie veineuse à 1h (G1h) au-dessus de 200mg/dL est fréquente au cours de l'HGPO [7, 9, 10].

Conjointement à l'HGPO, Stephen et al. confirment que la MCG est une méthode fiable pour dépister les anomalies de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose [11]. Cependant, la MCG a comme limite l'absence de seuils pour définir les différentes tolérances au glucose [12].

85% des sujets atteints de mucoviscidose développent une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) durant leur première année de vie [13]. L'IPE est liée au génotype du patient et est plus fréquente chez les sujets porteurs de mutations sévères [14]. Généralement, les patients suffisants pancréatiques (SP) ont une meilleure fonction pulmonaire et vivent plus longtemps que les insuffisants pancréatiques (IP) [10, 15]. Au niveau métabolique, l'IPE est associée à une augmentation de la G1h. Cette dernière est par ailleurs corrélée à une diminution de capacité sécrétoire de l'îlot pancréatique et à une altération respiratoire et nutritionnelle malgré une G2h normale [16-18].

Dans ce contexte, notre étude a pour objectif de comparer le profil de tolérance au glucose à la MCG de patients atteints de mucoviscidose selon leur fonction pancréatique exocrine.

## **B. Méthodes**

### **Schéma de l'étude :**

Des sujets atteints de mucoviscidose de plus de 10 ans ont été inclus dans cette étude observationnelle, multicentrique avec la participation de 6 centres français (Nantes, Lille, Roscoff, Angers, Reims et Strasbourg). Le diagnostic de mucoviscidose reposait sur la présence de symptômes cliniques évocateurs de la maladie puis était confirmé par la présence de mutations du gène CFTR. Les critères d'exclusions comprenaient : une grossesse ou un désir de grossesse, une glycémie à jeun >126mg/dL, les transplantations (poumons, foie, pancréas, îlots pancréatiques). L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) était définie par une élastase-1 fécale (FE-1) inférieur à 200µg/g. Le protocole de l'étude a été approuvé par un Comité de Protection des Personnes (N° IDRCB : 2011-A00246-35). Nous avons recueilli un consentement éclairé auprès de chaque participant ou de leurs tuteurs légaux. Identifiant ClinicalTrial.gov : NCT00476281.

Une fois par an, chaque patient bénéficiait d'une HGPO standard mesurant la glycémie veineuse à jeun (G0), et la glycémie à 2h (G2h) d'une ingestion de 1,75g/kg de glucose. La tolérance au glucose était déterminée selon les critères établis par l'OMS. Dans les 3 mois suivant l'HGPO, les patients avaient une MCG par IPRO®2 (Medtronic, MiniMed, Inc. Northridge, CA) ou par Freestyle Libre Pro (Abbot) pendant au moins 3 jours. En cas de mesure par IPRO®2, une éducation thérapeutique sur la calibration du dispositif, 2 fois par jours à l'aide d'une glycémie capillaire, était délivrée. Nous avons collecté les paramètres de MCG suivant : le glucose moyen et son écart type, le pourcentage (%) de temps <70mg/dL (TBR), le % de temps >70mg/dL et

<140mg/dL (TIR\*), le % de temps >140mg/dL (TAR), l'AUC >140mg/dL, le nombre d'excursion du glucose >140mg/dL, le glucose maximum et le glucose minimum.

### **Analyses statistiques :**

Les variables continues ont été exprimées en médiane avec leur interquartile, et les variables catégorielles en proportions. Les médianes ont été comparées entre elles par un test de Wilcoxon et de Kruskal-Wallis. Les variables catégorielles ont été analysées à l'aide d'un test de Chi<sup>2</sup> ou d'un test exact de Fisher. Des analyses post-hoc par procédure de Benjamini-Hochberg ont été réalisées à la recherche de faux négatifs. Les différences considérées comme étant significatives avaient avec un risque  $\alpha$  de 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 4.0.2.

## **C. Résultats**

### **1. Caractéristiques de la population initiale**

De mai 2009 à juin 2016, 147 patients ont été inclus. 122 étaient insuffisants pancréatiques (IP) et 25 suffisants pancréatiques (SP). Les caractéristiques à l'inclusion des deux groupes étaient globalement superposables en dehors du génotype, de la G2h : 136mg/dL  $\pm$ 46 dans le groupe IP versus 106 mg/dL  $\pm$ 38 dans le groupe SP (p=0,002). Les tolérances au glucose étaient significativement différentes entre les IP et SP. Le groupe SP comprenait 84% de sujets normotolérants (NGT), 12% d'intolérants au glucose (IG), 4% de DM versus 58%, 32% et 10% respectivement dans le groupe IP (p=0,05). L'HbA1c était significativement plus élevée chez les IP versus les SP : 5,2% $\pm$ 0,4 vs 5,7%  $\pm$ 0,4 (p<0,001). 12% des SP

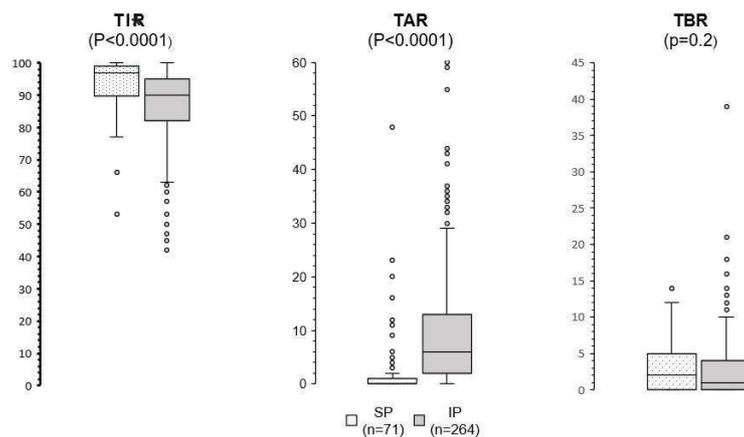
avaient bénéficiées d'au moins une cure antibiothérapie IV l'année précédant leur inclusion versus 50% des IP ( $p < 0,001$ ). Les deux groupes présentaient aussi une différence significative en termes de % de patients sous modulateurs de CFTR : 0,0% des SP versus 32,9% des PI ( $p < 0,001$ ). Les caractéristiques des participants à l'inclusion de l'étude sont résumées dans le **Tableau 1**.

	Tous les participants (n = 147)	Suffisants pancréatiques (n = 25)	Insuffisants pancréatiques (n = 122)	p value
Age (années)	21±11	24±16	20±9	0,24
Hommes/Femmes (n)	69/78	10/15	59/63	0,34
Génotype, n (%) :				<0,001
F508del/F508del	70 [47,6]	0 [0,0]	70 [57,4]	
F508del/Autre	57 [38,8]	15 [60,0]	42 [34,4]	
Autre	20 [13,6]	10 [40,0]	10 [8,2]	
Tolérance au glucose à HGPO :				0,05
NGT, n (%)	92 [62]	21 [84]	71 [58]	
IG, n (%)	42 [29]	3 [12]	39 [32]	
DM, n (%)	13 [9]	1 [4]	12 [10]	
HbA1c (%)	5,6±0,5	5,2±0,4	5,7±0,4	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	19,7±3,6	21,2±4,5	19,3±3,3	0,05
Albumine (g/L)	41,1±5,4	41,4±9,3	41,1±4,1	0,85
Préalbumine (g/L)	0,23±0,05	0,24±0,05	0,23±0,05	0,59
Glycémie à jeun (mg/dL)	87±10	86±8	87±11	0,42
G2h (mg/dL)	131±46	106±38	136±46	0,002
Peptide C à jeun (µg/L)	1,48±0,59	1,69±0,40	1,44±0,62	0,03
P2h (µg/L)	6,97±2,72	6,63±2,34	7,04±2,80	0,52
CVF (L)	3,1±1,1	2,9±1,0	3,1±1,1	0,57
CVF (%)	89±20	92±18	89±10	0,37
VEMS (L)	2,2±0,9	2,3±1,9	2,2±0,9	0,70
VEMS (%)	76±25	84±24	75±25	0,11
Patients ayant eu une cure IV d'antibiotiques, n (%) :				
Aucune	72 [49,0]	22 [88,0]	50 [41,0]	<0,001
Au moins une cure par an	75 [51,0]	3 [12,0]	72 [59,0]	<0,001

**Tableau 1 : Caractéristique des participants à l'inclusion.** Abréviations : HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale, NGT : normotolérants, IG : intolérants aux glucose, DM : diabète de la mucoviscidose, IMC : Indice de masse corporelle, G2h : glycémie à 2h de l'HGPO, P2h : peptide C à 2h de l'HGPO, CVF : capacité vitale fonctionnelle, VEMS : volume expirée maximal en 1 seconde. Les données sont exprimées en moyennes avec écarts types ou en valeurs absolues avec pourcentage. p représente la comparaison entre le groupe suffisant et insuffisant pancréatique

## **2. Comparaison des paramètres de MCG chez les NGT selon leur fonction pancréatique exocrine**

A la fin de l'étude, 547 HGPO et 501 MCG ont été recueillis. 335 MCG ont été collectés auprès des 92 participants NGT. 21 de ces 92 patients (soit 22,8%) étaient SP. 3,0 [2,0 ; 4,0] MCG par patient ont été enregistrées dans le groupe SP versus 3,0 [2,0 ; 5,0] dans le groupe IP ( $p=0,78$ ). 4,0 [2,0 ; 5,0] HGPO par participant ont été réalisées chez les SP versus 4,0 [2,0 ; 6,0] chez les IP ( $p=0,42$ ). La glycémie à jeun n'était pas significativement différente entre les 2 groupes. Cependant, la G2h et l'HbA1c étaient significativement plus élevées dans le groupe IP comparé au groupe SP respectivement à 107,0mg/dL [89,5 ; 121,0] versus 94,0 mg/dL [82,0 ; 107,5] ( $p<0,001$ ) et 5,5% [5,3 ; 5,8] versus 5,2% [5,1 ; 5,4] ( $p<0,001$ ). De la même manière, le glucose moyen et le TAR étaient significativement plus élevés dans le groupe IP comparé au groupe SP respectivement à 106 mg/dL [99 ; 113] versus 98mg/dL [95 ; 104] ( $p<0,001$ ) et 6% [2 ; 13] versus 1% [0 ; 2] ( $p<0,001$ ). Les deux groupes ne montraient pas de différence significative en termes d'écart type du glucose moyen, de TBR, de nombre d'excursions du glucose  $>140$ mg/dL, d'AUC $>140$ mg/dL, de glucose maximum et de glucose minimum (**Tableau 2 et Figure 1**).



**Figure 1 : Comparaison des paramètres de MCG selon la fonction pancréatique exocrine des patients avec une tolérance au glucose normale.** n représente le nombre de MCG réalisé dans chaque groupe. Abréviations : TIR\* : % temps >70mg/dL et <140mg/dL, TAR : % temps >140 mg/dL, TBR = % temps <70 mg/dL, SP : suffisants pancréatiques, IP = insuffisants pancréatiques. Les données sont exprimées en médiane avec écart interquartile. p représente la comparaison entre le groupe suffisant et insuffisant pancréatique

	Suffisants pancréatiques (n = 21)	Insuffisants pancréatiques (n = 71)	p value
Nombre de MCGs	71	264	
Glucose moyen (mg/dL)	98 [95 ; 104]	106 [99 ; 113]	<0,0001
Ecart type du glucose moyen	13,0 [12,0 ; 16,0]	19,0 [16,0 ; 25,0]	<0,0001
% temps >70 et <140mg/dL	97,0 [93,0 ; 99,0]	92,0 [85,0 ; 96,0]	<0,0001
% temps >140mg/dL	1,0 [0,0 ; 2,0]	6,0 [2,0 ; 13,0]	<0,0001
% temps <70mg/dL	2,0 [0,0 ; 5,0]	1,0 [0,0 ; 3,0]	0,20
# Excursions >140mg/dL	2,0 [0,0 ; 3,0]	8,0 [4,0 ; 13,0]	<0,0001
Glucose maximum (mg/dL)	150 [140 ; 170]	190 [170 ; 220]	<0,0001
Glucose minimum (mg/dL)	60 [50 ; 70]	60 [50 ; 70]	0,94
AUC >140mg/dL/jour	0,0 [0,0 ; 0,3]	0,8 [0,2 ; 2,3]	<0,0001

**Tableau 2 : Comparaison des paramètres de MCG selon la fonction pancréatique exocrine des patients avec une tolérance au glucose normale.** Abréviations : # Excursions >140mg/dL : nombre d'exclusions du glucose >140mg/dL, AUC : Aire sous la courbe. Les données sont exprimées en médiane avec écart interquartile. p représente la comparaison entre le groupe suffisant et insuffisant pancréatique.

### 3. Comparaison des paramètres de MCG chez les IG selon la fonction pancréatique exocrine

78 MCGs ont été enregistrées auprès des 42 sujets IG. 3/42 de ces patients étaient SP. Aucune différence significative sur les paramètres de l'HGPO ou de la MCG n'a été retrouvée entre les groupes SP et IP (**Tableau 3**).

	Suffisants pancréatiques (n = 3)	Insuffisants pancréatiques (n = 39)	p value
Nombre de MCGs	5	73	
Glucose moyen (mg/dL)	99 [97 ; 111]	108 [103 ; 116]	0,19
Ecart type du glucose moyen (mg/dL)	22,0 [19,0 ; 25,0]	22,0 [18,0 ; 27,0]	0,55
% temps >70 et <140mg/dL	88,0 [83,5 ; 92,5]	87,5 [78,8,0 ; 94,0]	0,76
% temps >140mg/dL	4,0 [1,3 ; 13,5]	9,0 [5,0 ; 18,0]	0,25
% temps <70mg/dL	8,0 [4,5 ; 11,5]	2,0 [0,0 ; 5,0]	0,36
# Excursions >140mg/dL	8,0 [6,5 ; 9,5]	10,0 [6,0 ; 13,0]	0,38
Glucose maximum (mg/dL)	190 [160 ; 250]	200 [180 ; 240]	0,65
Glucose minimum (mg/dL)	50 [50 ; 60]	60 [50 ; 70]	0,22
AUC >140mg/dL/jour	1,0 [0,1 ; 2,8]	1,6 [0,8 ; 4,0]	0,36

**Tableau 3 : Comparaison des paramètres de MCG selon la fonction pancréatique exocrine des patients avec intolérance au glucose.** Abréviations : # Excursions >140mg/dL : nombre d'exclusions du glucose >140mg/dL, AUC : Aire sous la courbe. Les données sont exprimées en médiane avec écart interquartile. p représente la comparaison entre le groupe suffisant et insuffisant pancréatique.

## D. Références

- [1] Moran A, Dunitz J, Becker D et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognostic Implications of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 2677–2683
- [2] Gibson-Corley KN, Meyerholz DK, Engelhardt JF. Pancreatic Pathophysiology in Cystic Fibrosis. *The Journal of Pathology* 2016; 238: 311–320
- [3] Couce M, O'Brien TD, Moran A et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis is characterized by islet amyloidosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 81: 1267–1272
- [4] Moran A, Brunzell C, Cohen RC et al. Clinical Care Guidelines for Cystic Fibrosis-Related Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010; 33: 2697–2708
- [5] Hardin DS, Grilley K, Baron B et al. Accelerated Red Blood Cell Turnover Can Invalidate the Use of Hemoglobin A1c as a Diagnostic Test for Cystic Fibrosis Related Diabetes. *Pediatric Research* 1999; 45: 90A–90A
- [6] Walshaw M. Routine OGTT screening for CFRD – no thanks. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2009; 102: 40–44
- [7] Scheuing N, Holl RW, Dockter G et al. High Variability in Oral Glucose Tolerance among 1,128 Patients with Cystic Fibrosis: A Multicenter Screening Study. *Multicenter Study. PLoS One* 2014; 9: e112578
- [8] Leclercq A, Gauthier B, Rosner V et al. Early assessment of glucose abnormalities during continuous glucose monitoring associated with lung function impairment in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis* 2014; 13: 478–484
- [9] Prentice BJ, Chelliah A, Ooi CY et al. Peak OGTT glucose is associated with lower lung function in young children with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2020; 19: 305–309
- [10] Potter KJ, Boudreau V, Shohoudi A et al. Influence of pre-diabetic and pancreatic exocrine states on pulmonary and nutritional status in adults with Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2020; S1569199320309322
- [11] O'Riordan S, Hindmarsh P, Hill NR et al. Validation of Continuous Glucose Monitoring in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis: A prospective cohort study. *Diabetes Care* 2009; 32: 1020–1022
- [12] Chan CL, Larson Ode K, Granados A et al. Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis – A practical guide. *Journal of Cystic Fibrosis* 2019; 18: S25–S31

- [13] Wilschanski M, Durie PR. Pathology of pancreatic and intestinal disorders in cystic fibrosis. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1998; 91: 40–49
- [14] Kerem E, Corey M, Kerem BS et al. The Relation between Genotype and Phenotype in Cystic Fibrosis – Analysis of the Most Common Mutation ( $\Delta F$  508). *New England Journal of Medicine* 1990; 323: 1517–1522
- [15] Gaskin K, Gurwitz D, Durie P et al. Improved respiratory prognosis in patients with cystic fibrosis with normal fat absorption. *The Journal of Pediatrics* 1982; 100: 857–862
- [16] Sheikh S, Gudipaty L, De Leon DD et al. Reduced  $\beta$ -Cell Secretory Capacity in Pancreatic-Insufficient, but Not Pancreatic-Sufficient, Cystic Fibrosis Despite Normal Glucose Tolerance. *Diabetes* 2017; 66: 134–144
- [17] Brodsky J, Dougherty S, Makani R et al. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2011; 34: 292–295
- [18] Bonhoure A, Potter KJ, Colomba J et al. Peak glucose during an oral glucose tolerance test is associated with future diabetes risk in adults with cystic fibrosis. *Diabetologia* 2021; 64: 1332–1341
- [19] Chan CL, Vigers T, Pyle L et al. Continuous glucose monitoring abnormalities in cystic fibrosis youth correlate with pulmonary function decline. *Journal of Cystic Fibrosis* 2018; 17: 783–790
- [20] Yi Y, Norris AW, Wang K et al. Abnormal Glucose Tolerance in Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2016; 194: 974–980
- [21] Shah VN, DuBose SN, Li Z et al. Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy Nondiabetic Participants: A Multicenter Prospective Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2019; 104: 4356–4364
- [22] Misgault B, Chatron E, Reynaud Q et al. Effect of one-year lumacaftor–ivacaftor treatment on glucose tolerance abnormalities in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis* 2020; 19: 712–716

### **III. Comparison of Continuous Glucose**

### **Monitoring in Cystic Fibrosis Patients with or without Pancreatic Exocrine Insufficiency**

#### **Abstract**

**Objective:** This study aimed to compare continuous glucose monitoring (CGM) in cystic fibrosis (CF) according to pancreatic exocrine status.

**Methods:** CGM and oral glucose tolerance testing (OGTT) were realized annually over five years in people with CF (pwCF)

aged  $\geq 10$  years without cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). CGM parameters in patients with normal glucose tolerance (NGT), impaired glucose tolerance (IGT), and newly diagnosed CFRD were compared according to presence of pancreatic sufficiency (PS) or insufficiency (PI).

**Results:** Overall, 547 OGTTs and 501 CGMs were performed in 147 CF patients, comprising 122 PI and 25 PS. In PS patients, 84 % displayed NGT, 12 % IGT, and 4 % CFRD vs. 58 %, 32 %, and 10 % ( $p = 0.05$ ) in PI. Among participants displaying normal OGTT, time in glucose range (70–140 mg/dl) was significantly increased, 97 % (93, 99) vs. 92 % (85, 96),  $p < 0.001$ , and time above glucose range  $> 140$  mg/dl significantly decreased, 1 % (0, 2) % vs. 6 % (2, 13), in patients with PS compared to those with PI. No significant differences were highlighted in patients with IGT.

**Conclusion:** CGM revealed significant different glucose tolerance abnormalities in PI versus PS, which were undetected by standard 2-hour OGTT glucose.

## **A. Introduction**

Improved life expectancy in cystic fibrosis (CF) results in increased prevalence of cystic fibrosis-related comorbidities including cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). CFRD affects approximately 20 % of CF adolescents and up to 50 % of CF adults [1]. The pathophysiology of glucose abnormalities in CF is multifactorial, including CFTR mutation, intra-islet inflammation, oxidative stress, incretin system impairment, and pancreatic exocrine insufficiency [2, 3]. Studies demonstrated CFRD to be associated with a faster decline in pulmonary function and nutritional status, and with increased mortality [1]. Therefore, assessing glucose abnormalities at early stage is a cornerstone in CF follow-up.

American and European guidelines recommend at least annual OGTT for glucose tolerance abnormalities screening in CF, with 2-hour glycaemia OGTT thresholds [4, 5]. However, screening with 2-hour standard OGTT glucose is still debated because of early hyperglycaemia observed using earlier time point of OGTT and continuous glucose monitoring (CGM) [6–8]. Some studies highlighted not negligible frequency of blood glucose > 11.1 mmol/l occurring mostly at 1-hour OGTT in patients with normal glucose tolerance based on 2-hour standard OGTT [7, 9, 10]. Stephen et al. confirmed CGM to be reliable to assess glucose abnormalities in CF [11], yet the manner in which to best interpret CGM profiles is still unresolved [12].

About 85 % of CF patients display pancreatic exocrine insufficiency (PI) within the first year of life [13]. Pancreatic insufficiency closely correlates with specific CFTR

gene mutations [14]. Generally, patients with pancreatic exocrine sufficiency (CF-PS) display milder pulmonary disease and live longer than those with PI (CF-PI) [10, 15]. Moreover, pancreatic exocrine insufficiency has been associated with an increase of 1-hour OGTT glucose, which was correlated with impaired beta-cell function, secretory capacity, and worse clinical outcomes in pwCF displaying normal 2-hour standard OGTT glucose [16–18].

We aimed to analyze CGM profiles of pwCF presenting similar 2-hour standard OGTT glucose tolerance status according to the pancreatic exocrine status.

## **B. Methods**

### **Study Design:**

People with CF (pwCF) aged  $\geq 10$  years were consecutively included in this observational, multicentre study involving six French CF sites. CF diagnosis was based on clinical features and positive CF genotyping. Exclusion criteria were pregnancy, desire of pregnancy, fasting glycaemia  $> 126$  mg/dl, as well as pwCF benefiting from lung, liver, pancreas, or islets transplantations. Pancreatic insufficiency was defined as using pancreatic enzyme replacement or faecal elastase  $< 200$   $\mu\text{g/g}$ . The protocol was approved by local ethics committees, each patient/legal representative providing written informed consent. ClinicalTrial.gov Identifier: NCT00476281.

Each year, participants underwent a standard 75gr-glucoseOGTT. Glycaemia and C-peptide plasma levels were measured at 0 and 120 min, after drinking a glucose solution of 1.75 g/kg. OGTT data were interpreted according to World Health

Organisation (WHO) classification criteria modified by the American Diabetes Association.

Within 3 months of OGTT, all participants wore IPro®2 (Medtronic, MiniMed, Inc. Northridge, CA) or a Freestyle Libre Pro (Abbot) CGM for at least 3 days. Participants were provided a glucometer and trained to collect capillary blood glucose two times daily for calibration, with the first sample taken 1-hour post-insertion. CGM parameters included average glucose, % time above the range (TAR) > 140 mg/dl, % time below the range (TBR) < 70 mg/dl, % time in range (TIR\*) 70–140 mg/dl, AUC (Aire sous la courbe) > 140 mg/dl/day, number of excursions > 140 mg/dl, standard deviations, and glucose maximums and minimums.

### **Statistical analysis**

Continuous covariate results were expressed as medians and interquartile ranges; and those of categorical covariates as proportions. Data were extracted from CGM sensors and transferred to a computer using a communication device (MiniMed Solutions Software). Medians were compared using Wilcoxon's test or Kruskal-Wallis test, and categorical variables using Chi-squared test or Fisher's exact testing. Post-hoc tests employed the Benjamini-Hochberg procedure to control for false discovery rates. Statistical significance was set at 5 %, with analyses performed using R 4.0.2 software.

## **C. Results**

### **1. Population characteristics**

From May 2009 to June 2016, 147 pwCF were included comprising 122 CF-PI and 25 CF-PS. Characteristics of PS and PI groups were comparable excepting the genotype and 2-hour OGTT blood glucose:  $136 \pm 46$  mg/dl vs.  $106 \pm 38$  mg/dl in PI and PS groups ( $p = 0.002$ ). OGTT status significantly differed in PS versus PI groups: 84 % had NGT, 12 % IGT, and 4 % CFRD vs. 58 %, 32 % and 10 % ( $p = 0.05$ ). HbA1c was significantly lower in PS versus PI groups:  $33.5 \pm 4.3$  mmol/mol versus  $38.8 \pm 4.8$  mmol/mol ( $p < 0.001$ ). Overall, 12 % of CF-PS had at least one IV antibiotic course per year versus 59 % of CF-PI ( $p < 0.001$ ). There were also significant differences in use of CFTR modulators between the two groups: 0.0 % in CF-PS versus 32.8 % in CF-PI ( $p < 0.001$ ). Population characteristics at enrolment are summarized in **▶ Table 1**.

### **2. CGM analysis in normal 2-hour standard OGTT patients according to pancreatic exocrine status**

Over the 5-year follow-up, 547 OGTTs were performed and 501 CGMs collected. Overall, 335 CGMs were conducted in 92 pwCF with NGT, including 21 CF-PS. 3.0 (2.0, 4.0) CGMs per participants were recorded in CF-PS compared to 3.0 (2.0, 5.0) in CF-PI ( $p = 0.78$ ). 4.0 (2.0, 5.0) OGTTs per participants were assessed in CF-PS versus 4.0 (2.0, 6.0) in CF-PI ( $p = 0.42$ ). Fasting plasma glucose was not significantly different between these two groups. However, 2-Hour OGTT blood glucose and HbA1C were significantly decreased in CF-PS compared to CF-PI respectively at 94.0 mg/dl (82.0, 107.5) versus 107.0 mg/dl (89.5, 121.0) ( $p < 0.001$ ) and 33.3 mmol/mol

(32.2, 35.5) versus 36.6 mmol/mol (34.4, 39.9) ( $p < 0.001$ ). Mean glucose and TAR were significantly lower in PS than in PI groups: 98 mg/dl (95, 104) versus 106 mg/dl (99, 113) ( $p < 0.001$ ); 1 % (0, 2) versus 6.0 % (2.0, 13.0) ( $p < 0.001$ ), respectively. TIR\* was significantly higher in CF-PS compared to CF-PI: 97.0 % (93.0, 99.0) versus 92.0 % (85.0, 96.0) ( $p < 0.001$ ). There were significant differences in terms of standard deviation, number of glucose excursions  $> 140$  mg/dl, AUC  $> 140$  mg/dl/day, and glucose maximum, yet no significant differences in glucose minimum and TBR (► **Table 2** and ► **Fig. 1**).

### **3. CGM analysis in patients with glucose tolerance abnormalities according to pancreatic exocrine status**

Overall, 78 CGMs were conducted in 42 pwCF with IGT, including three CF-PS. OGTT and CGM parameters were comparable between patients with or without PI (► **Table 3**).

## **IV. Discussion :**

Notre étude observationnelle confirme la présence d'anomalies de la tolérance au glucose révélées par la MCG malgré une HGPO standard normal. De plus, nous montrons que les SP présentent des anomalies de tolérance glucose moindres comparées aux IP (**Figure 1 et Tableau 2**).

En ayant pu collecter et analyser plus de 500 HGPO et MCG auprès de 147 sujets, notre étude constitue une des études les plus larges ayant pour objectif d'évaluer le profil glycémique des patients atteints de mucoviscidoses par MCG. De la même manière que plusieurs autres auteurs, nous avons observé des anomalies de tolérances au glucose à la MCG malgré une HGPO standard strictement normale [19, 20].

En comparant nos données à celles l'étude de Chan et al., les paramètres de MCG des 23 patients NGT (83% IP) dans leur étude sont superposables à ceux des 71 patients IP ayant une tolérance au glucose normale dans notre étude [15].

En plus d'avoir l'avantage de détecter les anomalies précoces de la tolérance au glucose, la MCG recueille 2 à 5 fois plus de mesures que l'HGPO. Cependant comparé à l'HGPO standard, l'intérêt de la MCG reste limité en raison d'une absence de standardisation des résultats. Néanmoins, la mise en évidence de troubles glucosés à la MCG chez des patients à HGPO standard normal souligne le véritable intérêt de la MCG dans le dépistage des anomalies de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose.

A HGPO standard normale, nous avons retrouvé des profils de MCG différents entre les SP et les IP. Par ailleurs, le profil de MCG des patient SP normotolérants dans notre étude ressemble fortement au profil MCG de sujet sain décrit dans certaines études [19, 21]. La diminution des anomalies de tolérance au glucose chez les SP est potentiellement liée à leur génotype spécifique. Les patients SP présentent une inflammation intra-pancréatique moindre et une capacité sécrétoire des cellules  $\beta$  plus conservée comparés aux IP [16].

En présence d'une intolérance au glucose (IG), nous n'avions pas observé de différence significative de profil glycémique de MCG entre les patients IP et SP. Ces résultats peuvent être biaisés par le faible nombre de SP ayant une IG.

Concernant les limites de notre étude, nous avons un faible nombre de SP inclus. Cependant, les SP représentent généralement 13 à 20 % des sujets atteints de mucoviscidose comme dans notre étude. La seconde limite est l'absence d'analyse longitudinale des données, particulièrement dans le groupe SP. Ensuite, la G1h n'a pas été analysée dans notre étude bien qu'elle soit associée à une altération clinique dans la mucoviscidose, à une dysfonction des cellules  $\beta$  et à une diminution de la capacité sécrétoire de l'îlot pancréatique [16-18]. De plus, des auteurs ont observé que la G1h était significativement plus élevée chez les IP comparés aux SP [17, 18]. Quelques valeurs de G1h étaient disponibles mais l'analyse de ces données aurait conduit à de potentiel biais dans la mesure où nous n'avions pas envisager les collecter dès le début de l'étude.

La différence significative en termes de traitements par modulateurs de CFTR entre les IP et SP ne semblent pas avoir eu d'effet sur nos résultats. En effet, plusieurs

données récentes montrent une amélioration des anomalies de tolérance au glucose dans la mucoviscidose en réponse à ces traitements [22].

En conclusion, l'insuffisance pancréatique exocrine est associée à des anomalies de la tolérance au glucose révélées par la MCG en dépit d'une HGPO normal dans la mucoviscidose. Des études prospectives restent néanmoins nécessaires afin d'évaluer l'impact clinique des anomalies de tolérance au glucose révélées par la MCG dans la mucoviscidose. Ces études permettraient d'adapter les modalités de dépistage du DM en fonction du phénotype du patient notamment son statut pancréatique exocrine.

## V. Bibliographie générale

1. Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022 May;21(3):456-462.
2. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes*. 2020 May;11(6):589.
3. Dehillotte C, Lemonnier L. Registre Français de la Mucoviscidose -Bilan des données 2020. Vaincre la Mucoviscidose et Institut national d'études démographiques (Ined). 2022
4. Canada C.F. The Canadian cystic fibrosis registry. 2020 Annual data report. 2021.
5. Cystic Fibrosis Foundation. 2020 patient registry annual data report. 2021.
6. Kerem BS, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Genetic Analysis. *Science*. 1989 Sep;245(4922):1073–1080.
7. Collins F. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science*. 1992 May;256(5058):774–779.
8. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol*. 2020 Feb;10:1662.
9. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Jan;74(1):93–115.
10. Raynal C, Corvol H. Variant classifications, databases and genotype-phenotype correlations. *Arch Pediatr*. 2020 Feb;27:eS13–eS18.
11. Spoonhower KA, Davis PB. Epidemiology of Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016 Mar;37(1):1–8.
12. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*. 1993 Jul;73(7):1251–1254.
13. 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*. 2008 May;7(3):179–196.
14. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr*. 2020 May;109(5):893–899.
15. European Cystic Fibrosis Society. 2020 patient registry annual data report. 2020

16. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016 Aug;4(8):662–674.
17. Amaral MD, de Boeck K, Amaral M, Davies JC, de Boeck K, Drevinek P, et al. Theranostics by testing CFTR modulators in patient-derived materials: The current status and a proposal for subjects with rare CFTR mutations. *J Cyst Fibros*. 2019 Sep;18(5):685–692.
18. Vecchio-Pagán B, Blackman SM, Lee M, Atalar M, Pellicore MJ, Pace RG, et al. Deep resequencing of CFTR in 762 F508del homozygotes reveals clusters of non-coding variants associated with cystic fibrosis disease traits. *Hum Genome Var*. 2016 Dec;3(1):16038.
19. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, Houck SA, Cai Z, Peters KW, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. Drubin DG, editor. *MBoC*. 2016 Feb;27(3):424–33.
20. Bradbury NA. Intracellular CFTR: Localization and Function. *Physiol Rev*. 1999 Jan 1;79(1):S175–S191.
21. Lukasiak A, Zajac M. The Distribution and Role of the CFTR Protein in the Intracellular Compartments. *Membranes*. 2021 Oct 22;11(11):804.
22. Callebaut I, Chong PA, Forman-Kay JD. CFTR structure. *J Cyst Fibros*. 2018 Mar;17(2):S5–S8.
23. Kleizen B, Hunt JF, Callebaut I, Hwang TC, Sermet-Gaudelus I, Hafkemeyer S, et al. CFTR: New insights into structure and function and implications for modulation by small molecules. *J Cyst Fibros*. 2020 Mar;19:S19–S24.
24. Hoffmann B, Elbahnsi A, Lehn P, Décout JL, Pietrucci F, Mornon JP, et al. Combining theoretical and experimental data to decipher CFTR 3D structures and functions. *Cell Mol Life Sci*. 2018 Oct;75(20):3829–3855.
25. Simhaev L, McCarty NA, Ford RC, Senderowitz H. Molecular Dynamics Flexible Fitting Simulations Identify New Models of the Closed State of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein. *J Chem Inf Model*. 2017 Aug ;57(8):1932–1946.
26. Locher KP. Mechanistic diversity in ATP-binding cassette (ABC) transporters. *Nat Struct Mol Biol*. 2016 Jun;23(6):487–493.
27. Button B, Cai LH, Ehre C, Kesimer M, Hill DB, Sheehan JK, et al. A Periciliary Brush Promotes the Lung Health by Separating the Mucus Layer from Airway Epithelia. *Science*. 2012 Aug 24;337(6097):937–941.
28. Gustafsson JK, Ermund A, Ambort D, Johansson MEV, Nilsson HE, Thorell K, et al. Bicarbonate and functional CFTR channel are required for proper mucin

- secretion and link cystic fibrosis with its mucus phenotype. *J Experiment Med*. 2012 Jul 2;209(7):1263–1272.
29. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J Pediatr*. 2008 Aug;153(2):S4–S14.
  30. Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, Lai HJ, Farrell PM. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: A systematic review and analysis. *J Pediatr*. 2006 Sep;149(3):362–366.
  31. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018 Mar;17(2):153-178.
  32. Audrézet MP, Munck A. Newborn screening for CF in France: An exemplary national experience. *Arch Pediatr*. 2020 Feb;27:eS35–eS40.
  33. De Boeck K. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006 Jul;61(7):627–635.
  34. Haute Autorité de Santé. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. 2009. [En ligne]. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_765713/fr/le-depistage-neonatal-systematique-de-la-mucoviscidose-en-france-etat-des-lieux-et-perspectives-apres-5-ans-de-fonctionnement](https://www.has-sante.fr/jcms/c_765713/fr/le-depistage-neonatal-systematique-de-la-mucoviscidose-en-france-etat-des-lieux-et-perspectives-apres-5-ans-de-fonctionnement)
  35. Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, Duff A, Lambrecht P, Solé A, et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax*. 2014 Dec;69(12):1090–1097.
  36. Stephenson AL, Sykes J, Stanojevic S, Quon BS, Marshall BC, Petren K, et al. Survival Comparison of Patients with Cystic Fibrosis in Canada and the United States: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 18;166(8):537.
  37. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griese M, Konstan MW, Wainwright C et al. VX08-770-105 (PERSIST) Study Group. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med*. 2014 Nov;2(11):902-910.
  38. Heltshe SL, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Khan U, Baines A, Ramsey BW, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in Cystic Fibrosis Patients With G551D-CFTR Treated With Ivacaftor. *Clin Infect Dis*. 2015 Mar 1;60(5):703–712.

39. Borowitz D. Nutritional Status Improved in Cystic Fibrosis Patients with the G551D Mutation After Treatment with Ivacaftor. *Dig Dis Sci*. 2016 Jan;61(1):198-207.
40. Davies JC, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelman WE, Sawicki GS, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2–5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med*. 2016 Feb;4(2):107-115
41. Rosenfeld M. An open-label extension study of ivacaftor in children with CF and a CFTR gating mutation initiating treatment at age 2-5 years (KLIMB). *J Cyst Fibros*. 2019 Nov;18(6):838-843.
42. Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, Wang LT, McKee C, Campbell D, et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med*. 2018 Jul;6(7):545–553.
43. Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ, Aitken ML, Amin RS, Ashlock MA, et al. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the *F508del-CFTR* mutation. *Thorax*. 2012 Jan;67(1):12–8.
44. 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*. 2015 Jul 16;373(3):220–31.
45. Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, McColley SA, Rowe SM, Rietschel E, et al. VX09-809-102 study group. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014 Jul;2(7):527-538.
46. Elborn JS, Ramsey BW, Boyle MP, Konstan MW, Huang X, Marigowda G, et al. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis. *Lancet Respir Med*. 2016 Aug;4(8):617–626.
47. Milla DCE, Ratjen DF, Marigowda DG, Liu DF, Waltz DD, Rosenfeld DM. Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR. *Am J Respir Crit Med*. 2017 Apr;195(7):912-920.
48. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR : a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017 Jul;5(7):557–567.
49. McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G, Liu F, Tian S, Owen CA, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor

- combination therapy in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2019 Apr;7(4):325–335.
50. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and one or two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018 Oct 25;379(17):1612–1620.
51. Taylor-Cousar JL, Mall MA, Ramsey BW, McKone EF, Tullis E, Marigowda G, et al. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two *F508del* alleles. *ERJ Open Res*. 2019 Apr;5(2):00082–2019.
52. 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. *Lancet*. 2019 Nov;394(10212):1940–1948.
53. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2017 Nov 23;377(21):2024–2035.
54. Griese M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, et al. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More *F508del* Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Feb 1;203(3):381–385.
55. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2021 Jun;397(10290):2195–2211.
56. Gaskin K, Gurwitz D, Durie P, Corey M, Levison H, Forstner G. Improved respiratory prognosis in patients with cystic fibrosis with normal fat absorption. *J Pediatr*. 1982 Jun;100(6):857–862.
57. Oates GR, Schechter MS. Socioeconomic status and health outcomes: cystic fibrosis as a model. *Expert Rev Respir Med*. 2016 Sep;10(9):967–977.
58. O’Neal WK, Knowles MR. Cystic Fibrosis Disease Modifiers: Complex Genetics Defines the Phenotypic Diversity in a Monogenic Disease. *Annu Rev Genom Hum Genet*. 2018 Aug 31;19(1):201–222.
59. Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, et al. Lung Disease at Diagnosis in Infants with Cystic Fibrosis Detected by Newborn Screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jul 15;180(2):146–152.

60. Boucher RC. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J*. 2004 Jan 1;23(1):146–158.
61. Woodworth BA, Ahn C, Flume PA, Schlosser RJ. The Delta F508 Mutation in Cystic Fibrosis and Impact on Sinus Development. *A J Rhinol*. 2007 Jan;21(1):122–127.
62. Randell SH, Boucher RC. Effective Mucus Clearance Is Essential for Respiratory Health. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006 Jul;35(1):20–28.
63. Esther CR, Muhlebach MS, Ehre C, Hill DB, Wolfgang MC, Kesimer M, et al. Mucus accumulation in the lungs precedes structural changes and infection in children with cystic fibrosis. *Sci Transl Med*. 2019 Apr 3;11(486):eaav3488.
64. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, et al. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2001 May;138(5):699–704.
65. Parkins MD, Somayaji R, Waters VJ. Epidemiology, Biology, and Impact of Clonal *Pseudomonas aeruginosa* Infections in Cystic Fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2018 Aug;31(4):e00018- e00019.
66. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005 Aug; 26(2): 319-338.
67. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2003 Dec;22(6):972–979.
68. Kraemer R, Blum A, Schibler A, Ammann RA, Gallati S. Ventilation Inhomogeneities in Relation to Standard Lung Function in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb;171(4):371-378.
69. Paynter A, Khan U, Heltshe SL, Goss CH, Lechtzin N, Hamblett NM. A comparison of clinic and home spirometry as longitudinal outcomes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022 Jan;21(1):78–83.
70. van Meerkerk G, van der Maten TJ, Sieswerda GT, van den Bosch JMM, van Kessel DA, Grutters JC, et al. The prevalence of pulmonary hypertension in patients with end stage cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010 Jun;9:S64.
71. MacDuff A, Tweedie J, McIntosh L, Innes JA. Pneumothorax in cystic fibrosis: Prevalence and outcomes in Scotland. *J Cyst Fibros*. 2010 Jul;9(4):246–249.
72. Gudumac E, Sciuca S, Balanetchi L, Selevestru R. 242 Pneumothorax in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017 Jun;16:S124–S125.

73. Thompson V, Mayer-Hamblett N, Kloster M, Bilton D, Flume PA. Risk of hemoptysis in cystic fibrosis clinical trials: A retrospective cohort study. *J Cyst Fibros*. 2015 Sep;14(5):632–638.
74. Boussaoud V. Résultats de la transplantation pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose – Results of lung transplantation in cystic fibrosis patients. 2008 Sept;7 :114-153.
75. Thabut G, Mal H. Outcomes after lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2017 Aug;9(8):2684–2691.
76. Krivchenia K, Hayes D, Tobias JD, Tumin D. Long-term work participation among cystic fibrosis patients undergoing lung transplantation. *J J Cyst Fibros*. 2016 Nov;15(6):846–849.
77. Sathe M, Houwen R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017 Nov;16:S32–S39.
78. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2011 Jun;10:S24–S28.
79. Gelfond D, Ma C, Semler J, Borowitz D. Intestinal pH and Gastrointestinal Transit Profiles in Cystic Fibrosis Patients Measured by Wireless Motility Capsule. *Dig Dis Sci*. 2013 Aug;58(8):2275–2281.
80. Van Biervliet S, Hauser B, Verhulst S, Stepman H, Delanghe J, Warzee JP, et al. Probiotics in cystic fibrosis patients: A double blind crossover placebo controlled study. *Clin Nutr ESPEN*. 2018 Oct;27:59–65.
81. Demeyer S, De Boeck K, Witters P, Cosaert K. Beyond pancreatic insufficiency and liver disease in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 2016 Jul;175(7):881–94.
82. Stonebraker JR, Ooi CY, Pace RG, Corvol H, Knowles MR, Durie PR, et al. Features of Severe Liver Disease With Portal Hypertension in Patients With Cystic Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Aug;14(8):1207-1215.e3.
83. Chin M, Aaron SD, Bell SC. The treatment of the pulmonary and extrapulmonary manifestations of cystic fibrosis. *Presse Med*. 2017 Jun;46(6):e139–e164.
84. Shteinberg M, Lulu AB, Blumenfeld Z, Gur M, Bentur L, Mussaffi H, et al. 223 Infertility among women with cystic fibrosis: prevalence and risk factors. *J Cyst Fibros*. 2016 Jun;15:S108.
85. 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*. 2008 Apr 17;29(5):506–513.

86. Katz SM, Krueger LJ, Falkner B. Microscopic Nephrocalcinosis in Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 1988 Aug 4;319(5):263–6.
87. Nazareth D, Walshaw M. A review of renal disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013 Jul;12(4):309–17.
88. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1888–1896.
89. Anabtawi A, Le T, Putman M, Tangpricha V, Bianchi ML. Cystic fibrosis bone disease: Pathophysiology, assessment and prognostic implications. *J Cyst Fibros*. 2019 Oct;18:S48–S55.
90. Grehn C, Dittrich AM, Wosniok J, Holz F, Hafkemeyer S, Naehrlich L, et al. Risk factors for cystic fibrosis arthropathy: Data from the German cystic fibrosis registry. *J Cyst Fibros*. 2021 Nov;20(6):e87–e92.
91. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullo S, Sakuraba A. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2018 Jun;19(6):758–767.
92. Garcia G, Snell C, Sawicki G, Simons LE. Mental Health Screening of Medically-Admitted Patients With Cystic Fibrosis. *Psychosomatics*. 2018 Mar;59(2):158–168.
93. Andersen DH. Cystic Fibrosis of the pancreas and its relation to coeliac disease : a clinical and pathologic study. *Am J Dis Child*. 1938 Aug 1;56(2):344.
94. Wilschanski M, Novak I. The Cystic Fibrosis of Exocrine Pancreas. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 May 1;3(5):a009746–a009746.
95. Kerem E, Corey M, Kerem B sheva, Rommens J, Markiewicz D, Levison H, et al. The Relation between Genotype and Phenotype in Cystic Fibrosis — Analysis of the Most Common Mutation ( $\Delta F_{508}$ ). *N Engl J Med*. 1990 Nov 29;323(22):1517–22.
96. Takahashi H. Scanning electron microscopy of the rat exocrine pancreas. *Arch Histol Jap, Arch Histol Jpn*. 1984;47(4):387–404.
97. Bockman DE. Morphology of the exocrine pancreas related to pancreatitis. *Microsc Res Tech*. 1997 Jun 1;37(5–6):509–519.
98. Semaniakou A, Croll RP, Chappe V. Animal Models in the Pathophysiology of Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2019 Jan 4;9:1475.
99. Dorin JR, Stevenson BJ, Fleming S, Alton EFW, Dickinson P, Porteous DJ. Long-term survival of the exon 10 insertional cystic fibrosis mutant mouse is a

- consequence of low level residual wild-type *Cftr* gene expression. *Mamm Genome*. 1994 Aug;5(8):465–472.
100. Delaney SJ, Alton EW, Smith SN, Lunn DP, Farley R, Lovelock PK, et al. Cystic fibrosis mice carrying the missense mutation G551D replicate human genotype-phenotype correlations. *EMBO J*. 1996 Mar;15(5):955–963.
  101. Colledge WH, Abella BS, Southern KW, Ratcliff R, Jiang C, Cheng SH, et al. Generation and characterization of a  $\Delta$ F508 cystic fibrosis mouse model. *Nat Genet*. 1995 Aug;10(4):445–452.
  102. van Doorninck JH, French PJ, Verbeek E, Peters RH, Morreau H, Bijman J, et al. A mouse model for the cystic fibrosis delta F508 mutation. *EMBO J*. 1995 Sep;14(18):4403–4411.
  103. Meyerholz DK, Stoltz DA, Pezzulo AA, Welsh MJ. Pathology of Gastrointestinal Organs in a Porcine Model of Cystic Fibrosis. *American J Pathol*. 2010 Mar;176(3):1377–1389.
  104. Rogers CS, Stoltz DA, Meyerholz DK, Ostedgaard LS, Rokhlina T, Taft PJ, et al. Disruption of the *CFTR* Gene Produces a Model of Cystic Fibrosis in Newborn Pigs. *Science*. 2008 Sep;321(5897):1837–1841.
  105. Abu-El-Haija M, Ramachandran S, Meyerholz DK, Abu-El-Haija M, Griffin M, Giriya RL, et al. Pancreatic Damage in Fetal and Newborn Cystic Fibrosis Pigs Involves the Activation of Inflammatory and Remodeling Pathways. *American J Pathol*. 2012 Aug;181(2):499–507.
  106. Sun X, Olivier AK, Yi Y, Pope CE, Hayden HS, Liang B, et al. Gastrointestinal Pathology in Juvenile and Adult *CFTR*-Knockout Ferrets. *American J Pathol*. 2014 May;184(5):1309–22.
  107. Fan Z, Perisse IV, Cotton CU, Regouski M, Meng Q, Domb C, et al. A sheep model of cystic fibrosis generated by CRISPR/Cas9 disruption of the *CFTR* gene. *JCI Insight*. 2018 Oct;3(19):e123529.
  108. Nikaki K, Gupte GL. Assessment of intestinal malabsorption. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Apr;30(2):225–235.
  109. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G, Van Lente F, Purich E, Khandwala F, et al. A Randomized Crossover Study of Secretin-Stimulated Endoscopic and Dreiling Tube Pancreatic Function Test Methods in Healthy Subjects. *Am J Gastroenterol*. 2006 Feb;101(2):351–355.
  110. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G, Van Lente F, Lopez R, Purich E, et al. A prospective crossover study comparing secretin-stimulated endoscopic and Dreiling tube pancreatic function testing in patients evaluated for chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2008 Mar;67(3):458–466.

111. Wu B, Conwell DL. The Endoscopic Pancreatic Function Test. *Am J Gastroenterol*. 2009 Oct;104(10):2381–2383.
112. Engjom T, Erchinger F, Lærum BN, Tjora E, Aksnes L, Gilja OH, et al. Diagnostic Accuracy of a Short Endoscopic Secretin Test in Patients With Cystic Fibrosis. *Pancreas*. 2015 Nov;44(8):1266–1272.
113. van de Kamer JH, Huinink H ten B, Weyers HA. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem*. 1949 Jan;177(1):347-55.
114. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus Report on Nutrition for Pediatric Patients with Cystic Fibrosis: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002 Sep;35(3):246–259.
115. Christensen R, Lorenzen JK, Svith CR, Bartels EM, Melanson EL, Saris WH, et al. Effect of calcium from dairy and dietary supplements on faecal fat excretion: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2009 Jul;10(4):475–486.
116. Walkowiak J, Lisowska A, Blask-Osipa A, Drzymała-Czyż S, Sobkowiak P, Cichy W, et al. Acid steatocrit determination is not helpful in cystic fibrosis patients without or with mild steatorrhea: Acid Steatocrit Determination in CF Patients. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Mar;45(3):249–254.
117. González-Sánchez V, Amrani R, González V, Trigo C, Picó A, de-Madaria E. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: 13C-Mixed Triglyceride Breath Test versus Fecal Elastase. *Pancreatol*. 2017 Jul;17(4):580–585.
118. Beharry S, Ellis L, Corey M, Marcon M, Durie P. How useful is fecal pancreatic elastase 1 as a marker of exocrine pancreatic disease? *J Pediatr*. 2002 Jul;141(1):84–90.
119. Kessler L, Abély M. Atteinte pancréatique exocrine et endocrine dans la mucoviscidose. *Arch de Pediatr*. 2016 Dec;23(12):12S21–12S32.
120. Crowley J, Croinin K, Mullane D, Chróinín MN. Restoration of exocrine pancreatic function in child with lumacaftor/ivacaftor therapy in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022 Mar;21(2):264.
121. Howlett C, Ronan NJ, NiChroinin M, Mullane D, Plant BJ. Partial restoration of pancreatic function in a child with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016 May;4(5):e21–e22.
122. Ramsey ML, Li SS, Lara LF, Gokun Y, Akshintala VS, Conwell DL, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators and the exocrine pancreas: A scoping review. *J Cyst Fibros*. 2022 Aug;S1569199322006440.

123. Madzak A, Engjom T, Wathle GK, Olesen SS, Tjora E, Lærum BN, et al. Secretin-stimulated MRI assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis and healthy volunteers. *Pancreatol.* 2016 Jun;16(3):S111.
124. Engjom T, Erchinger F, Tjora E, Lærum BN, Georg D, Gilja OH. Diagnostic accuracy of secretin-stimulated ultrasonography of the pancreas assessing exocrine pancreatic failure in cystic fibrosis and chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2015 May 4;50(5):601–610.
125. Engjom T, Kavaliauskiene G, Tjora E, Erchinger F, Wathle G, Lærum BN, et al. Sonographic pancreas echogenicity in cystic fibrosis compared to exocrine pancreatic function and pancreas fat content at Dixon-MRI. *PLoS ONE.* 2018 Jul;13(7):e0201019.
126. Pfahler MHC, Kratzer W, Leichsenring M, Graeter T, Schmidt SA, Wendlik I, et al. Point shear wave elastography of the pancreas in patients with cystic fibrosis: a comparison with healthy controls. *Abdom Radiol.* 2018 Sep;43(9):2384–2390.
127. Engjom T, Tjora E, Erchinger F, Madzak A, Dimcevski G, Frøkjær JB, et al. Secretin-Stimulated Magnetic Resonance Imaging Reveals Variable Diagnostic Accuracy According to Etiology in Pancreatic Disease. *Pancreas.* 2020 Mar;49(3):361–367.
128. Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziaorou E, Ellemunter H, et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS Patient Registry. *Eur Respir J.* 2014 Jan 1;43(1):125–133.
129. Potter KJ, Boudreau V, Shohoudi A, Mailhot M, Tremblay F, Lavoie A, et al. Influence of pre-diabetic and pancreatic exocrine states on pulmonary and nutritional status in adults with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2021 Jan;S1569199320309322.
130. Van Biervliet S, Van Biervliet JP, Robberecht E, Christophe A. Fatty acid composition of serum phospholipids in cystic fibrosis (CF) patients with or without CF related liver disease. *Clin Chem Lab Med.* 2010 Jan 1;48(12):1751-1755.
131. Daley T, Hughan K, Rayas M, Kelly A, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and its treatment in cystic fibrosis. *J J Cyst Fibros.* 2019 Oct;18:S66–S73.
132. Sapiejka E, Krzyżanowska-Jankowska P, Wenska-Chyży E, Szczepanik M, Walkowiak D, Cofta S, et al. Vitamin E status and its determinants in patients with cystic fibrosis. *Adv Med Sci.* 2018 Sep;63(2):341–346.
133. von Drygalski A, Biller J. Anemia in Cystic Fibrosis: Incidence, Mechanisms, and Association With Pulmonary Function and Vitamin Deficiency. *Nutr Clin Pract.* 2008 Oct;23(5):557–563.

134. Conway S. Osteoporosis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2003 Dec;2(4):161–162.
135. Dampousse V, Mailhot M, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R, Mailhot G. Plasma zinc in adults with cystic fibrosis: Correlations with clinical outcomes. *J Trace Elem Med Biol*. 2014 Jan;28(1):60–64.
136. Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology*. 2002 Dec;123(6):1857–1864.
137. Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, Gonska T, Castellani C, Keenan K, et al. Type of CFTR Mutation Determines Risk of Pancreatitis in Patients With Cystic Fibrosis. *Gastroenterology*. 2011 Jan;140(1):153–161.
138. Freeman AJ, Ooi CY. Pancreatitis and pancreatic cystosis in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017 Nov;16:S79–86.
139. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, Barth B, Alhosh R, Durie PR, et al. Definitions of Pediatric Pancreatitis and Survey of Present Clinical Practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Sep;55(3):261–265.
140. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 Jan;62(1):102–111.
141. Baillie J. AGA Institute Medical Position Statement on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007 May;132(5):2019–2021.
142. Abu-El-Haija M, Lin TK, Palermo J. Update to the Management of Pediatric Acute Pancreatitis: Highlighting Areas in Need of Research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Jun;58(6):689–93.
143. Garipey CE, Heyman MB, Lowe ME, Pohl JF, Werlin SL, Wilschanski M, et al. Causal Evaluation of Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis in Children: Consensus From the INSPPIRE Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Jan;64(1):95–103.
144. St Onge I, Nathan JD, Abu-El-Haija M, Chini BA. Total pancreatectomy with islet autotransplantation in a pancreatic-sufficient cystic fibrosis patient. *J Cyst Fibros*. 2019 Sep;18(5):e53–e55.
145. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review. *J Am Diet Assoc*. 2008 May;108(5):832–839.

146. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016 Jun;35(3):557–577.
147. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017 Nov; 16 Suppl 2: S70-S78.
148. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clinical Epidemiol*. 1988 Jan;41(6):583–591.
149. Gelfond D, Heltshe SL, Skalland M, Heubi JE, Kloster M, Leung DH, et al. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy Use in Infants With Cystic Fibrosis Diagnosed by Newborn Screening. *J J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Apr;66(4):657–663.
150. Kashirskaya NY, Kapranov NI, Sander-Struckmeier S, Kovalev V. Safety and efficacy of Creon® Micro in children with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2015 Mar;14(2):275–281.
151. Borowitz D, Stevens C, Brettman LR, Campion M, Wilschanski M, Thompson H. Liprotamase Long-term Safety and Support of Nutritional Status in Pancreatic-insufficient Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Feb;54(2):248–257.
152. Boon M, Claes I, Havermans T, Asseiceira I, Bulfamante A, Garriga M, et al. 341 MyCyFAPP project: assessment and validation of the PEDsQL GI symptom scale in children with CF. *J Cyst Fibros*. 2017 Jun;16:S150.
153. Smyth RL, O’Hea U, Burrows E, Ashby D, Lewis P, van Velzen D, et al. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-control study. *Lancet*. 1995 Nov;346(8985):1247–1251.
154. Nichols AL, Davies JC, Jones D, Carr SB. Restoration of exocrine pancreatic function in older children with cystic fibrosis on ivacaftor. *Paediatr Respir Rev*. 2020 Sep;35:99–102.
155. Davies JC, Wainwright CE, Sawicki GS, Higgins MN, Campbell D, Harris C, et al. Ivacaftor in Infants Aged 4 to <12 Months with Cystic Fibrosis and a Gating Mutation. Results of a Two-Part Phase 3 Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Mar;203(5):585–593.
156. Gelfond D, Heltshe S, Ma C, Rowe SM, Frederick C, Uluer A, et al. Impact of CFTR Modulation on Intestinal pH, Motility, and Clinical Outcomes in Patients With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. *Clini Transl Gastroenterol*. 2017 Mar;8(3):e81.

157. Crowley J, Croinin K, Mullane D, Chróinín MN. Restoration of exocrine pancreatic function in child with lumacaftor/ivacaftor therapy in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022 Mar;21(2):264.
158. Yi Y, Norris AW, Wang K, Sun X, Uc A, Moran A, et al. Abnormal Glucose Tolerance in Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Oct 15;194(8):974–80.
159. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic Fibrosis–Related Diabetes: Current Trends in Prevalence, Incidence, and Mortality. *Diabetes Care*. 2009 Sept;32(9):1626-1631.
160. Lewis C, Blackman SM, Nelson A, Oberdorfer E, Wells D, Dunitz J, et al. Diabetes-related Mortality in Adults with Cystic Fibrosis. Role of Genotype and Sex. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jan;191(2):194–200.
161. Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros*. 2019 Oct;18:S3–S9.
162. Olesen HV, Drevinek P, Gulmans VA, Hatziaorou E, Jung A, Mei-Zahav M, et al. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome; Olesen et al. *J Cyst Fibros*. 2020 Mar;19(2):321–327.
163. Nguyen CQT, Denis MH, Chagnon M, Rabasa-Lhoret R, Mailhot G. Abnormal glucose tolerance in a pediatric cystic fibrosis cohort: Trends in clinical outcomes and associated factors in the preceding years. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021 Jan;31(1):277–285.
164. Bradbury RA, Shirkhedkar D, Glanville AR, Campbell LV. Prior diabetes mellitus is associated with increased morbidity in cystic fibrosis patients undergoing bilateral lung transplantation: an ‘orphan’ area? A retrospective case-control study: Diabetes mellitus and cystic fibrosis. *Inter Med J*. 2009 Jun;39(6):384–388.
165. Blackman SM, Hsu S, Ritter SE, Naughton KM, Wright FA, Drumm ML, et al. A susceptibility gene for type 2 diabetes confers substantial risk for diabetes complicating cystic fibrosis. *Diabetologia*. 2009 Sep;52(9):1858–1865.
166. Perrem L, Stanojevic S, Solomon M, Carpenter S, Ratjen F. Incidence and risk factors of paediatric cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2019 Nov;18(6):874–878.
167. Moheet A, Moran A. New Concepts in the Pathogenesis of Cystic Fibrosis–Related Diabetes. *Journal Clin Endocrinol Metab*. 2022 May 17;107(6):1503–1509.

168. Norris AW, Ode KL, Merjaneh L, Sanda S, Yi Y, Sun X, et al. Survival in a bad neighborhood: pancreatic islets in cystic fibrosis. *J Endocrinol.* 2019 Apr;241(1):R35–R50.
169. Iannucci A, Mukai K, Johnson D, Burke B. Endocrine pancreas in cystic fibrosis: An immunohistochemical study. *Hum Pathol.* 1984 Mar;15(3):278–284.
170. Löhr M, Goertchen P, Nizze H, Gould NS, Gould VE, Oberholzer M, et al.. Cystic fibrosis associated islet changes may provide a basis for diabetes. An immunocytochemical and morphometrical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1989;414(2):179-85.
171. Gibson-Corley KN, Meyerholz DK, Engelhardt JF. Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis. *J Pathol.* 2016 Jan;238(2):311-320.
172. 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 Apr 19;3(8):e98240.
173. Olivier AK, Yi Y, Sun X, Sui H, Liang B, Hu S, et al. Abnormal endocrine pancreas function at birth in cystic fibrosis ferrets. *J Clin Invest.* 2012 Oct ;122(10):3755–3768.
174. Bogdani M, Blackman SM, Ridaura C, Bellocq JP, 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.* 2017 Dec;7(1):17231.
175. Ntimbane T, Mailhot G, Spahis S, Rabasa-Lhoret R, Kleme ML, Melloul D, et al. CFTR silencing in pancreatic  $\beta$ -cells reveals a functional impact on glucose-stimulated insulin secretion and oxidative stress response. *Endocrinol Metab.* :13.
176. Guo JH, Chen H, Ruan YC, Zhang XL, Zhang XH, Fok KL, et al. Glucose-induced electrical activities and insulin secretion in pancreatic islet  $\beta$ -cells are modulated by CFTR. *Nat Commun.* 2014 Dec;5(1):4420.
177. Boom A, Lybaert P, Pollet JF, Jacobs P, Jijakli H, Golstein PE, et al. Expression and localization of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in the rat endocrine pancreas. *Endocr.* 2007 Oct;32(2):197–205.
178. 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.* 2014 Dec;12(1):87.
179. Sun X, Yi Y, Liang B, Yang Y, He N, Ode KL, et al. Incretin dysfunction and hyperglycemia in cystic fibrosis: Role of acyl-ghrelin. *J Cyst Fibros.* 2019;9.
180. Uc A, Olivier AK, Griffin MA, Meyerholz DK, Yao J, Abu-El-Haija M, et al. Glycaemic regulation and insulin secretion are abnormal in cystic fibrosis pigs despite sparing of islet cell mass. *Clin Sci (Lond).* 2015 Jan;128(2):131–142.

181. Del Toro-Arreola A, Robles-Murillo AK, Daneri-Navarro A, Rivas-Carrillo JD. The role of endothelial cells on islet function and revascularization after islet transplantation. *Organogenesis*. 2016 Jan;12(1):28–32.
182. Spelios MG, Kenna LA, Wall B, Akirav EM. In Vitro Formation of  $\beta$  Cell Pseudoislets Using Islet-Derived Endothelial Cells. Bridget W, editor. *PLoS ONE*. 2013 Aug;8(8):e72260.
183. Totani L, Plebani R, Piccoli A, Di Silvestre S, Lanuti P, Recchiuti A, et al. Mechanisms of endothelial cell dysfunction in cystic fibrosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017 Dec;1863(12):3243-3253.
184. Declercq M, de Zeeuw P, Conchinha NV, Geldhof V, Ramalho AS, García-Caballero M, et al. Transcriptomic analysis of CFTR-impaired endothelial cells reveals a pro-inflammatory phenotype. *Eur Respir J*. 2021 Apr;57(4):2000261.
185. Sun XC, Bonanno JA. Expression, localization, and functional evaluation of CFTR in bovine corneal endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002 Apr ;282(4):C673–C683.
186. Declercq M, Treps L, Carmeliet P, Witters P. The role of endothelial cells in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019 Nov;18(6):752–761.
187. Sheikh S, Gudipaty L, De Leon DD, Hadjiliadis D, Kubrak C, Rosenfeld NK, et al. Reduced  $\beta$ -Cell Secretory Capacity in Pancreatic-Insufficient, but Not Pancreatic-Sufficient, Cystic Fibrosis Despite Normal Glucose Tolerance. *Diabetes*. 2017 Jan;66(1):134–144.
188. Hillman M, Eriksson L, Mared L, Helgesson K, Landin-Olsson M. Reduced levels of active GLP-1 in patients with cystic fibrosis with and without diabetes mellitus. *J Cyst Fibros*. 2012 Mar;11(2):144–149.
189. 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*. 2011 May;96(5):E851–E855.
190. Fontés G, Ghislain J, Benterki I, Zarrouki B, Trudel D, Berthiaume Y, et al. The  $\Delta F508$  Mutation in the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Is Associated With Progressive Insulin Resistance and Decreased Functional  $\beta$ -Cell Mass in Mice. *Diabetes*. 2015 Dec;64(12):4112–4122.
191. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19:64–74.

192. Kutney K, Casey T, O’Riordan M. 16: Continuous glucose monitors in CFRD screening: What can they do? *J Cystic Fibros.* 2021 Nov;20:S8–S9.
193. Prentice BJ. Early glucose abnormalities are associated with pulmonary inflammation in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019 Nov;18(6):869-873.
194. Weiss L, Ronsin O, Reynaud Q, Abely M, Mely L, Burgel PR, et al. Clinical practice versus guidelines for the screening of cystic fibrosis-related diabetes: A French survey from the 47 centers. *J Clin Transl Endocrinol.* 2022 Jun;28:100298.
195. 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.* 2016 Mar;15(2):251–257.
196. 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.* 2016 Mar;15(2):258–260.
197. Scully KJ, Sherwood JS, Martin K, Ruazol M, Marchetti P, Larkin M, et al. Continuous Glucose Monitoring and HbA1c in Cystic Fibrosis: Clinical Correlations and Implications for CFRD Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Mar 24;107(4):e1444–e1454.
198. Chan CL, Hope E, Thurston J, Vigers T, Pyle L, Zeitler PS, et al. Hemoglobin A1c Accurately Predicts Continuous Glucose Monitoring–Derived Average Glucose in Youth and Young Adults With Cystic Fibrosis. *Diabetes Care.* 2018 Jul 1;41(7):1406–1413.
199. Lam GY, Doll-Shankaruk M, Dayton J, Rodriguez-Capote K, Higgins TN, Thomas D, et al. The use of fructosamine in cystic fibrosis-related diabetes (CFRD) screening. *J Cyst Fibros.* 2018 Jan;17(1):121–124.
200. Elidottir H, Diemer S, Eklund E, Hansen C. Abnormal glucose tolerance and lung function in children with cystic fibrosis. Comparing oral glucose tolerance test and continuous glucose monitoring. *J Cyst Fibros.* 2021 Sep;20(5):779–784.
201. Tommerdahl KL, Brinton JT, Vigers T, Cree-Green M, Zeitler PS, Nadeau KJ, et al. Delayed glucose peak and elevated 1-hour glucose on the oral glucose tolerance test identify youth with cystic fibrosis with lower oral disposition index. *J Cyst Fibros.* 2021 Mar;20(2):339–345.
202. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, Hodson ME, Geddes DM, Baker EH. Relationship between glycosylated haemoglobin and mean plasma glucose concentration in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006 Jan;5(1):27–31.

203. Ionescu AA, Nixon LS, Luzio S, Lewis-Jenkins V, Evans WD, Stone MD, et al. Pulmonary Function, Body Composition, and Protein Catabolism in Adults with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Feb;165(4):495–500.
204. Terliesner N, Vogel M, Steighardt A, Gausche R, Henn C, Hentschel J, et al. Cystic-fibrosis related-diabetes (CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017 Jan 28;30(8):815-821.
205. 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*. 2011 Feb 1;34(2):292–295.
206. Coriati A, Ziai S, Azar M, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R. Characterization of patients with cystic fibrosis presenting an indeterminate glucose tolerance (INDET). *J Cyst Fibros*. 2016 Jan;15(1):127–132.
207. Chan CL, Pyle L, Vigers T, Zeitler PS, Nadeau KJ. The Relationship Between Continuous Glucose Monitoring and OGTT in Youth and Young Adults With Cystic Fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jan 18;107(2):e548–e560.
208. Leclercq A. Early assessment of glucose abnormalities during continuous glucose monitoring associated with lung function impairment in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2014 Jul; 13(7):478-484.
209. Poore TS, Taylor-Cousar JL, Zemanick ET. Cardiovascular complications in cystic fibrosis: A review of the literature. *J Cyst Fibros*. 2022 Jan;21(1):18-25.
210. Gramegna A, Aliberti S, Contarini M, Savi D, Sotgiu G, Majo F, et al. Overweight and obesity in adults with cystic fibrosis: An Italian multicenter cohort study. *J Cyst Fibros*. 2022 Jan;21(1):111–114.
211. Bonhoure A, Boudreau V, Litvin M, Colomba J, Bergeron C, Mailhot M, et al. Overweight, obesity and significant weight gain in adult patients with cystic fibrosis association with lung function and cardiometabolic risk factors. *Clin Nutr*. 2020 Sep;39(9):2910-2916.
212. Harindhanavudhi T, Wang Q, Dunitz J, Moran A, Moheet A. Prevalence and factors associated with overweight and obesity in adults with cystic fibrosis: A single-center analysis. *J Cyst Fibros*. 2020 Jan;19(1):139-145.
213. Perrin FM, Serino W. Ischaemic heart disease--a new issue in cystic fibrosis? *J R Soc Med*. 2010 Jul;103 Suppl 1(Suppl 1):S44-S48.
214. Thambuluru SR, Kyazimzade S, Despotos KA, Kirk D, Goralski JL. Acute ST-elevation myocardial infarction in two young women with cystic fibrosis and cystic fibrosis-related diabetes. *J of Cyst Fibros*. 2022 Jan;21(1):e44–e47.

215. Allen M, Shanklin V, Khan R, Webb K, Speight L, Duckers J et al. Retinopathy in cystic fibrosis-related diabetes. *J of Cyst Fibros*. 2021 Jan;20:S1
216. van den Berg JM, Morton AM, Kok SW, Pijl H, Conway SP, Heijerman HG. Microvascular complications in patients with cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). *J Cyst Fibros*. 2008 Nov;7(6):515-519.
217. Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2013 Mar;162(3):530-535.e1.
218. Konstan MW, Wagener JS, VanDevanter DR, Pasta DJ, Yegin A, Rasouliyan L, et al. Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012 Sep;11(5):405-11.
219. Kaminski BA, Goldsweig BK, Sidhaye A, Blackman SM, Schindler T, Moran A. Cystic fibrosis related diabetes: Nutrition and growth considerations. *J Cyst Fibros*. 2019 Oct;18:S32–S37.
220. Gorji Z, Modaresi M, Yekanni-Nejad S, Mahmoudi M. Effects of low glycemic index/high-fat, high-calorie diet on glycemic control and lipid profiles of children and adolescence with cystic fibrosis: A randomized double-blind controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Mar;14(2):87–92.
221. 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*. 2017 Feb;49(2):231–237.
222. 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*. 2009 Oct;32(10):1783-1788.
223. 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*. 2012 May;97(5):464–467.
224. Koloušková S, Zemková D, Bartošová J, Skalická V, Šumník Z, Vávrová V, et al. Low-dose insulin therapy in patients with cystic fibrosis and early-stage insulinopenia prevents deterioration of lung function: a 3-year prospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(7-8):449-54.
225. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller SR, Mathieu C, et al. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1). *Diabetes Care*. 2017 Jul;40(7):943-950.

226. Sheikh S, Putt ME, Forde KA, Rubenstein RC, Kelly A. Elevation of one hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing: 1-Hour Plasma Glucose and Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Oct;50(10):963–969.
227. 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*. 2009 May;10(3):162-7.
228. Hardin DS, Rice J, Rice M, Rosenblatt R. Use of the insulin pump in treat cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2008 May;8(3):174-178.
229. Scully KJ, Palani G, Zheng H, Moheet A, Putman MS. The Effect of Control IQ Hybrid Closed Loop Technology on Glycemic Control in Adolescents and Adults with Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2022 Jun;24(6):446-452.
230. Ballmann M, Hubert D, Assael BM, Staab D, Hebestreit A, Naehrlich L, et al. Repaglinide versus insulin for newly diagnosed diabetes in patients with cystic fibrosis: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Feb;6(2):114-121.
231. Gnanapragasam H, Mustafa N, Bierbrauer M, Andrea Providence T, Dandona P. Semaglutide in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *J Clinic Endocrinol Metab*. 2020 Jul;105(7):2341–2344.
232. Kelly A, Sheikh S, Stefanovski D, Peleckis AJ, Nyirjesy SC, Eiel JN, et al. Effect of Sitagliptin on Islet Function in Pancreatic Insufficient Cystic Fibrosis With Abnormal Glucose Tolerance. *J Clinic Endocrinol Metab*. 2021 Aug 18;106(9):2617–34.
233. Merjaneh L, Hasan S, Kasim N, Ode KL. The role of modulators in cystic fibrosis related diabetes. *J Clin Transl Endocrinol*. 2021 Dec 7;27:100286.
234. 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: Insulin secretion following CFTR correction. *Pediatr Diabetes*. 2013 Sep;14(6):417–421.
235. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros*. 2020 Jan;19(1):68–79.
236. Misgault B, Chatron E, Reynaud Q, Touzet S, Abely M, Melly L, et al. Effect of one-year lumacaftor-ivacaftor treatment on glucose tolerance abnormalities in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2020 Sep;19(5):712-716.

237. Scully KJ, Marchetti P, Sawicki GS, Uluer A, Cernadas M, Cagnina RE, et al. The effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022 Mar;21(2):258-263.
238. Petersen MC, Begnel L, Wallendorf M, Litvin M. Effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022 Mar;21(2):265-271.
239. Lablanche S, Vantighem MC, Kessler L, Wojtusciszyn A, Borot S, Thivolet C, et al. Islet transplantation versus insulin therapy in patients with type 1 diabetes with severe hypoglycaemia or poorly controlled glycaemia after kidney transplantation (TRIMECO): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jul;6(7):527–537.
240. Fridell JA, Wozniak TC, Reynolds JM, Powelson JA, Hollinger EF, Duncan MW, et al. Bilateral sequential lung and simultaneous pancreas transplant: A new approach for the recipient with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2008 Jul;7(4):280–284.
241. Tschopp JM, Brutsche MH, Frey JG, Spiliopoulos A, Nicod L, Rochat T, et al. End-Stage Cystic Fibrosis. *Chest*. 1997 Dec;112(6):1685–1687.
242. Kessler L, Bakopoulou S, Kessler R, Massard G, Santelmo N, Greget M, et al. Combined Pancreatic Islet-Lung Transplantation: A Novel Approach to the Treatment of End-Stage Cystic Fibrosis: Combined Pancreatic Islet-Lung Transplantation. *Am J Transplant*. 2010 Feb 25;10(7):1707–1712.
243. Kessler L, Greget M, Metivier AC, Moreau F, Armanet M, Santelmo N, et al. Combined Pancreatic Islets–Lung Transplantation in Cystic Fibrosis-Related Diabetes: Case Reports. *Transplant Proc*. 2010 Dec;42(10):4338–4340.
244. Rakotoarisoa L, Wagner C, Munch M, Renaud Picard B, Grenet D, Olland A, et al. Feasibility and efficacy of combined pancreatic islet-lung transplantation in cystic fibrosis-related diabetes–PIM study: A multicenter phase 1–2 trial. *American J Transplantation*. 2022 Jul;22(7):1861–1872.
245. Pandiri AR. Overview of Exocrine Pancreatic Pathobiology. *Toxicol Pathol*. 2014 Jan;42(1):207–216.
246. Aughsteen AA, Kataoka K. Morphometric studies on the juxta-insular and tele-insular acinar cells of the pancreas in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *J Electron Microsc (Tokyo)*. 1993 Apr;42(2):79–87.
247. Barreto SG, Carati CJ, Toouli J, Saccone GTP. The islet-acinar axis of the pancreas: more than just insulin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010 Jul;299(1):G10–G22.

248. 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 Apr 19;3(8):e98240.
249. Shik Mun K, Arora K, Huang Y, Yang F, Yarlagadda S, Ramananda Y, et al. Patient-derived pancreas-on-a-chip to model cystic fibrosis-related disorders. *Nat Commun*. 2019 Dec;10(1):3124.
250. 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. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014 Mar;13(2):219–226.
251. Hasan S, Soltman S, Wood C, Blackman SM. The role of genetic modifiers, inflammation and CFTR in the pathogenesis of Cystic fibrosis related diabetes. *J Clin Transl Endocrinol*. 2022 Mar;27:100287.
252. Wooldridge JL, Szczesniak RD, Fenchel MC, Elder DA. Insulin secretion abnormalities in exocrine pancreatic sufficient cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2015 Nov;14(6):792–797.
253. Di Fulvio M, Bogdani M, Velasco M, McMillen TS, Ridaura C, Kelly L, et al. Heterogeneous expression of CFTR in insulin-secreting  $\beta$ -cells of the normal human islet. Blondeau B, editor. *PLoS ONE*. 2020 Dec 2;15(12):e0242749.
254. Bonhoure A, Potter KJ, Colomba J, Boudreau V, Bergeron C, Desjardins K, et al. Peak glucose during an oral glucose tolerance test is associated with future diabetes risk in adults with cystic fibrosis. *Diabetologia*. 2021 Jun;64(6):1332–1341.
255. Adler AI, Shine BSF, Chamnan P, Haworth CS, Bilton D. Genetic Determinants and Epidemiology of Cystic Fibrosis–Related Diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Sep 1;31(9):1789–94.
256. Moran A, Becker D, Casella SJ, Gottlieb PA, Kirkman MS, Marshall BC, et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognostic Implications of Cystic Fibrosis-Related Diabetes: A technical review. *Diabetes Care*. 2010 Dec 1;33(12):2677–2683.
257. 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 Metabol*. 2014 Jul 1;99(7):2486–2493.
258. Rakotoarisoa L, Weiss L, Lefebvre F, Porzio M, Ravoninjatovo B, Abely M, et al. Comparison of Continuous Glucose Monitoring in Cystic Fibrosis Patients With

or Without Pancreatic Exocrine Insufficiency. Horm Metab Res. 2022 Mar 10;a-1794-5496.

## VI. Annexes

### DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : RAKOTOARISOA..... Prénom : Lo.....

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 :

À STRASBOURG....., le 25/01/2022.....