

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 2023

N°23

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention D.E.S Pédiatrie

PAR

MILHADE Aude
Née le 12 septembre 1992 à Papeete (98714)

**Impact sur l'atteinte inflammatoire intestinale à M6 puis M12 de
l'introduction du traitement ORKAMBI®, chez les enfants atteints de
mucoviscidose suivis au Centre hospitalier universitaire de Strasbourg.**

Président de thèse : Monsieur le Professeur Romain KESSLER

Directrice de thèse : Madame le Docteur Audrey HERZOG



FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition SEPTEMBRE 2022
Année universitaire 2022-2023

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Premier Vice Doyen de la Faculté** M. DERUELLE Philippe
- **Doyens honoraires :**
 - (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
 - (1989-1994) M. VINCENDON Guy
 - (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
 - (2001-2011) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. STEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Généétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

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

BAHRAM Séïamak Immunologie biologique
DOLLFUS Hélène Génétique clinique

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

NOM et Prénoms	CS ⁹	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	NRPô CS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif	NRPô CS	+ Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel	RPô CS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine interne
ANHEIM Mathieu	NRPô NCS	+ Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute pierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRPô CS	+ Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute pierre + Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine	NRPô	+ Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; radiothérapie
ARNAUD Laurent	NRPô NCS	+ Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	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 Seïamak	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	NRPô CS	+ Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle	NRPô NCS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy	NRPô CS	+ Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales + Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François	NRPô NCS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute pierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice	NRPô CS	+ Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles	RPô CS	+ Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume	NRPô NCS	+ Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RPô CS	+ Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	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	NRPô NCS	+ Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent	NRPô NCS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute pierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François	NRPô CS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRPô NCS	+ Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie

NOM et Prénoms	CS [®]	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGIN Patrice	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile	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	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	NRPô NCS	• Pôle de spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian	RPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Héléne	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FAITOT François	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRPô NCS	• Pôle des spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail

NOM et Prénoms	CS [®]	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIER Nathalie	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/HP	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc	RPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IG BMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295/ Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier	RPô NCS	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana	NRPô NCS	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	NRPô 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	CDP	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Haute-pierre	44.04 Nutrition
PROUST François	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SANANES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS [®]	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Arnaud	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	NRPô 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	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TRANCHANT Christine	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre	NRPô 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	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - 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. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)
 Dir : Directeur

A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS [®]	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépatogastro-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie

B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS ⁹	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BENOTMANE Ilies		• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		• Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme BRU Valérie		• 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		• Pôle d'imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'imagerie - Service d'imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		• Pôle d'imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANION François		• Pôle de Spécialités médicales - ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DELHORME Jean-Baptiste		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey		• 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		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack		• 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		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GIANNINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS ²⁷	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUERIN Eric		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		• 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		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LECOINTRE Lise		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
POP Raoul		• Pôle d'imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme PORTER Louise		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIDU Marianne		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. AZ)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		• 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		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique

NOM et Prénoms	CS ²²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHRAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
TALHA Samy		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius		• 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		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- virologie biologique
Mme VILLARD Odile		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
---------------------------	---	-----	---

B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
M. DILLESEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pr Ass. DUMAS Claire
Pr Ass. GRIES Jean-Luc
Pr Ass. GROB-BERTHOU Anne
Pr Ass. GUILLOU Philippe
Pr Ass. HILD Philippe
Pr Ass. ROUGERIE Fabien

C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette
Dr LORENZO Mathieu

C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dre DELACOUR Chloé
Dr GIACOMINI Antoine
Dr HOLLANDER David
Dre SANSELME Anne-Elisabeth
Dr SCHMITT Yannick

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr DEMARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REV David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Haute-pierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Haute-pierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie (membre de l'Institut)**
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - GRUCKER Daniel (Physique biologique)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
 - MULLER André (Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur)
 - ROUL Gérard (Cardiologie)
- 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)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

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)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BATZENSCHLAGER André (Anatomie pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MANDEL Jean-Louis (Génétiq.)/ 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Sactériologie) / 01.09.11
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	NISAND Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHELLY Jameledine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUFOUR Patrick (Centre Paul Strauss) / 01.09.19	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine interne) / 01.08.11
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	STEB Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétiq.)/ 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	

Légende des adresses :

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

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

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

ICANS - Institut de Cancérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 03 68 76 67 67

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

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

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

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

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

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

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

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le **Professeur Romain KESSLER**, de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour votre disponibilité et votre soutien.

À Madame le **Docteur Audrey HERZOG**, merci de m'avoir proposé ce sujet innovant et d'avoir dirigé cette thèse. Merci de m'avoir soutenue durant ces deux dernières années et pour tout ce temps que tu as investi.

À Madame le **Docteur Laurence WEISS**, merci d'avoir accepté de faire partie du jury. Merci pour votre soutien et vos conseils.

À Madame le **Docteur Julie REBEUH**, merci de me faire le plaisir de faire partie de ce jury. Merci pour ta bonne humeur et ta bienveillance. Merci pour tout ce que tu m'as appris, au fil des gardes et des semestres.

À Madame le **Docteur Isabelle TALON**, merci de me faire l'honneur de juger mon travail. J'espère que ce travail aura pu susciter votre intérêt. J'ai toujours apprécié échanger avec vous lors de prises en charge communes au cours de mon internat.

À tous mes anciens chefs de pédiatrie qui m'ont tant appris et permis de devenir le médecin que je suis.

À Oscar qui m'a permis de commencer mon internat avec douceur, et appris à observer et examiner un nouveau-né dans les moindres détails.

À Gabrielle et Raphaële, ainsi que toute l'équipe pédiatrique de Mulhouse, pour ces 6 mois à Émile Muller. Merci pour ces fou rires en HDJ et tous les potins partagés entre midi et deux.

À Antoine et Jessica, ainsi qu'à toute l'équipe de Colmar. Merci pour ces faux « déchocages » surprise pendant les gardes calmes qui m'ont permis de sortir de ma zone de confort.

À Gaëlle, Natacha et Jeanne, sans qui j'aurais probablement abandonné l'internat de pédiatrie. Merci de m'avoir soutenue, et d'avoir réanimé ma passion pour la pédiatrie malgré la difficulté et la charge de travail de certains stages. Merci pour votre bonne humeur.

A Nadine Cojean, Julie Rebeuh et Camille Wicker. Quel bonheur d'apprendre que vous étiez le sénior de garde pendant mes gardes aux urgences pédiatriques de Hautepierre. Merci pour votre patience, votre humanité et votre gentillesse.

À Marie-Laure, Ombeline, Charlie, Maxence et Anne Sophie, qui font du stage de réanimation pédiatrique le meilleur stage de pédiatrie au CHU de Strasbourg. Merci pour votre folie, vos blagues déjantées mais aussi pour votre rigueur. J'ai été heureuse de venir travailler avec vous chaque jour. Merci de m'avoir appris à prendre en charge un patient réanimatoire, à poser des KT et faire des échos, mais aussi de m'avoir appris à aiguiser mon lancer de suppositoires, et appris à parler portugais.

À tous les anesthésistes pédiatriques et les chirurgiens pédiatriques que j'ai pu croiser pour discuter de la prise en charge de certains patients. Merci pour votre gentillesse et votre bienveillance.

À toutes les infirmières et puéricultrices, aide puéricultrices et aux éducatrices spécialisées avec qui j'ai travaillé.

À mes co-internes et amis avec qui j'ai partagé l'internat pendant ces dernières années.

À Marielle, mon premier binôme de choc, mais aussi une amie qui m'a soutenue dans les moments difficiles. Merci pour les séances de Roller, même si je n'ai pas continué à en faire... ! Merci pour ces sorties ciné « montagne en scène » et sorties rando dans les Vosges.

À Hélène, et ta folie qui a égaillé mes journées en oncologie pédiatrique et en réanimation néonatale ! Merci pour tous ces débriefings des mauvais jours, et ces petits cafés si importants pendant ma dispo.

À Pierre, « Responsable Bonheur » sans qui l'internat n'aurait pas eu la même saveur. Merci pour tes blagues pas toujours drôles, et toutes ces discussions sans aucun sens. Merci d'être toi, d'être une belle personne.

À Clémence et Marie, les meilleurs co-internes de réanimation pédiatrique.

À Hugo et Marine, les plus funs des co-internes de Colmar. Merci pour les apéros jeux en musique.

À Géraldine et Armelle, qui ont mis des paillettes dans ma vie lors du stage aux Nourrissons. Merci.

À mes amis de longue date,

À Cécilia et Lucie, et toutes ces soirées bien arrosées...! Merci pour votre soutien lors de mon changement de fac. Merci tout particulièrement à toi Cécilia, pour tous ces moments partagés lors de notre service militaire à l'école de santé des armées de Lyon, ces souvenirs resteront gravés à jamais dans ma mémoire.

À Hiwet, impossible d'oublier ces années d'externat avec toi à Bordeaux, toutes ces heures passées à la BU mais aussi au club de sport à mater les coachs. Hâte de venir te voir dans ton cabinet en Guyane.

À Paul, mon meilleur pote. Il n'y pas de mot pour décrire notre amitié. Merci d'être à mes côtés depuis tant d'années. Merci pour toutes ces discussions sur l'amour.

À Mohamed et Assia, me faisant l'honneur de reprendre votre cabinet de pédiatrie. Je suis heureuse et fière de pouvoir assurer la relève. Soyez assurés de ma profonde gratitude.

À Gigi et Guillaume, et nos soirées clandestines Koh Lanta et Top Chef pendant le Covid ! Hâte de continuer l'aventure avec vous, et de voir nos futurs enfants grandir ensemble.

À ma famille, qui me supporte depuis toutes ces années, merci à tous d'avoir toujours été présents lorsque j'avais besoin de vous. Hâte que vous veniez tous emménager en Alsace !

A ma merveilleuse Maman et mon merveilleux Papa, je ne serai jamais là où j'en suis sans vous. Merci de m'avoir inculqué toutes ces valeurs qui font de moi ce que je suis. Merci de m'avoir soutenue dans toutes les épreuves, et de m'avoir écoutée parler en monologue durant toutes ces heures.

À Pierre, et toutes ces parties de « Go » dans notre jeunesse qui m'ont appris à rester humble, puisque tu ne me laissais jamais gagner....

À Claire, et tous ces après-midi apéro/bretzel/cookies à la maison. Tu as été un pilier pour moi lorsque je suis venue m'installer en Alsace. Merci d'avoir toujours été présente, et de m'avoir secouée lorsque je remettais tout en question.

À Sophie, passionnée et toujours souriante, merci pour tous tes appels et messages d'encouragement durant toutes ces années malgré l'absence de réponse (bien trop souvent... !) de ma part.

À Laurent, et tous nos débats sans fin sur le Progrès et la Jeunesse, merci d'accepter mon tempérament, un peu têtu !

À Agnès et Manu, « Ou va war kel koté brinzel i charge » ! Merci d'avoir agrandi la famille et de rendre si heureux mon frère et ma sœur !

À Alexia, me faisant l'honneur de venir depuis Paris pour célébrer ma soutenance de thèse.

À tous mes neveux, Thibault, Édouard, Armand et Charlou, ainsi qu'à ma nièce Ambre. Vous êtes les meilleurs.

À ma belle-famille, Martine, Jean-Marc, Claire et Sylvestre, Justine et John, Max, Timéo et Jules. Merci de m'accueillir si chaleureusement à chaque fois.

À Jean, que j'aurai tant aimé rencontrer.

À Julie, merci de croire en moi et d'être à mes côtés. Je t'aime.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	21
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	22
1. INTRODUCTION	23
2. MATÉRIELS ET MÉTHODE	25
a. Type d'étude	25
b. Objectif	25
c. La population étudiée	25
d. Le critère de jugement principal	25
e. Les critères de jugement secondaires	26
f. Éthique et consentement	27
g. Les analyses statistiques	28
3. RÉSULTATS	29
a. Les caractéristiques de la cohorte avant l'initiation du traitement.	29
b. Le critère de jugement principal	30
c. Les critères de jugement secondaires.	31
d. La recherche de corrélation entre les dosages de calprotectine fécale et les paramètres secondaires significatifs.	35
4. DISCUSSION	36
a. Les forces de l'étude.	36
b. La méthodologie et les limites de l'étude.	36
c. Diminution de l'inflammation intestinale sous ORKAMBI® et bénéfices secondaires significatifs.	36
d. Sur le plan pancréatique et nutritionnel.	38
e. Les troubles fonctionnels gastro-intestinaux.	38
f. Sur le plan pulmonaire.	39
g. Le test de la sueur et le dosage de la trypsine immuno-réactive	40
h. Les perspectives.	40
5. CONCLUSION	42
6. ANNEXES	44
7. BIBLIOGRAPHIE	46

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACE : Apport calorique estimé

CF: Calprotectine fécale

CFTR: Cystic fibrosis transmembrane regulator

CHU : Centre hospitalier universitaire

CRCM : Centre de ressource et de compétence de mucoviscidose

CRIH : Centre régional d'informatique hospitalière

DDB : Dilatation des bronches

EF : Élastase fécale

EP : Extraits pancréatiques

IMC : Indice de masse corporelle

IV : Intraveineux

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

OMS : Organisation mondiale de la Santé

SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie

TS : Teste de la sueur

TIR : Trypsine immuno-réactive

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1: Critères de jugement secondaires. _____	26
Tableau 2: Résumé des principales caractéristiques de la population (n= 35) avant l'initiation du traitement par Lumacaftor/Ivacaftor. _____	29
Tableau 3: Résumé de l'analyse comparative des résultats des paramètres secondaires recueillis à M0, M6 et M12 du traitement par ORKAMBI®. _____	32
Figure 1: Modélisation en boîte à moustache de l'analyse comparative des dosages de calprotectine fécale ($\mu\text{g/g}$) à M0 et M12 du traitement par ORKAMBI® chez tous nos patients âgés de 2 à 16 ans. _____	31
Figure 2: Modélisation en boîte à moustache de l'analyse comparative des IMC (en z score) à M0, M6 et M12 du traitement par ORKAMBI® chez tous nos patients âgés de 2 à 16 ans. _____	33

1. INTRODUCTION

La mucoviscidose est une maladie héréditaire, grave et encore non curable à ce jour. Cette maladie touche environ 6000 personnes en France, dont 200 enfants naissant chaque année. Le dépistage néonatal, la prise en charge symptomatique précoce et l'émergence de nouvelles thérapies ciblées sur le mécanisme causal de la maladie ont permis d'améliorer l'espérance de vie en France qui est désormais supérieur à 40 ans (Données de l'Inserm en 2021), alors qu'elle n'était que de cinq ans dans les années 1960. Parmi les récentes thérapies ciblées, l'ORKAMBI® Lumacaftor/Ivacaftor est actuellement l'unique thérapie protéique disponible dès l'âge de deux ans pour les patients atteints de la mutation la plus fréquente F508del à l'état homozygote (40% des patients atteints de mucoviscidose). L'évaluation de son impact sur la morbidité et la qualité de vie, particulièrement sur le plan respiratoire et digestif, devient alors un véritable enjeu.

Les essais cliniques princeps TRANSPORT et TRAFFIC concernant l'ORKAMBI® mettent en évidence des bénéfices sur le plan respiratoire et nutritionnel, avec une augmentation du VEMS de l'ordre de 3 à 4 % et une amélioration de l'IMC de l'ordre de + 0,24 kg/m². Toutefois, nous retrouvons peu de données évaluant l'impact du traitement sur les signes extra-respiratoires en condition de vie réelle, notamment sur le plan digestif et dans la population pédiatrique de moins de 12 ans. Les troubles digestifs sont difficiles à évaluer du fait du jeune âge des patients, du manque d'outils d'évaluation cliniques et paracliniques objectifs, et de l'hétérogénéité des symptômes. Les atteintes digestives chez ces patients sont en effet d'origine multifactorielle, par atteintes hépato-biliaires, pancréatiques, gastro-intestinaux, nutritionnels et inflammatoires (1)(2).

L'inflammation chronique intestinale présente chez les jeunes patients atteints de mucoviscidose est reconnue comme étant un facteur de risque de dénutrition et de retard de croissance staturo-pondérale, aggravant la morbidité globale et pouvant induire indirectement une dégradation des paramètres respiratoires (3)(4). L'inflammation chronique intestinale est également reconnue comme précurseur de troubles fonctionnels gastro-intestinaux similaires aux troubles fonctionnels présents dans la maladie de Crohn (5), ainsi qu'au développement de lésions intestinales parfois maligne à l'âge adulte (6).

Cette inflammation est donc un élément déterminant concernant la morbidité et la qualité de vie chez ces patients.

L'inflammation intestinale peut être quantifiée de façon fiable chez ces patients par le dosage de la calprotectine fécale comme le suggèrent certaines études (7)(8), indépendamment du sexe, de l'IMC, du profil génétique, de la présence ou non d'une insuffisance pancréatique, de la sévérité de l'atteinte respiratoire, et de la présence ou non de symptômes digestifs. Une étude observationnelle et prospective récente réalisée par Beaufilet et al. (9), a permis de montrer à partir d'une cohorte de 37 patients âgés de 4 à 18 ans, que le taux de calprotectine fécale était corrélé à l'intensité des symptômes digestifs, surtout lorsqu'il est supérieur à 250 µg/g.

À notre connaissance, une seule étude (10), a pu démontrer à ce jour une diminution significative de la calprotectine fécale à trois mois de l'introduction du traitement par ORKAMBI®, sur un échantillon de 15 patients âgés de plus de 12 ans, mais sans recherche de corrélation avec l'évolution des paramètres nutritionnels et fonctionnels digestifs. L'efficacité de l'ORKAMBI® sur le plan nutritionnel a été démontrée par de nombreux essais cliniques de phase 3, notamment ceux de Wainwright et al (11) et Konstan et al (12), qui ont mis en évidence une amélioration significative de l'IMC à 6 mois puis 12 mois du traitement chez les patients de plus de 12 ans, néanmoins la corrélation avec le degré d'inflammation intestinale n'a pas été évaluée.

Dans ce contexte, nous proposons d'évaluer l'impact du traitement par ORKAMBI® sur l'atteinte inflammatoire intestinale à l'aide du dosage de la calprotectine fécale, à court et moyen terme (à 6 mois puis 12 mois) chez les patients âgés de moins de 16 ans, au CHU de Strasbourg. Nous proposons également de rechercher une corrélation entre l'évolution des dosages de la calprotectine fécale et celle de différents paramètres anthropométriques, nutritionnels, pancréatiques, respiratoires, ainsi que des signes fonctionnels gastro-intestinaux et des résultats des tests de la sueur.

2. MATERIELS ET MÉTHODE

a. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude épidémiologique analytique monocentrique, au CHU de Strasbourg, sur une période de 5 ans : entre 2017 et 2022. Les données cliniques et paracliniques de notre travail étaient issues de l'étude nationale française MODUL-CF ORKAMBI®.

b. Objectif

Notre étude avait pour objectif d'évaluer l'impact du traitement par ORKAMBI® sur l'inflammation intestinale chez les enfants âgés de 2 à 16 ans atteints de mucoviscidose, au CHU de Strasbourg.

c. La population étudiée

Les critères d'inclusion des patients dans notre étude étaient :

- Un âge compris entre 2 ans et 16 ans,
- La présence de la mutation F508del du gène CFTR à l'état homozygote,
- Un suivi du patient au CRCM de Strasbourg,
- Une inclusion dans l'étude nationale observationnelle MODUL-CF ORKAMBI®.

Les patients ayant été traités par une autre thérapie ciblée avant l'introduction du traitement par ORKAMBI® étaient exclus de notre étude.

d. Le critère de jugement principal

Nous avons décidé dans un premier temps d'évaluer de manière indirecte l'inflammation intestinale de nos patients, via l'analyse des taux de calprotectine fécale ($\mu\text{g/g}$) à 6 mois puis 12 mois de l'introduction de l'ORKAMBI® au CHU de Strasbourg.

Le seuil de positivité de la CF était de 80 mg/kg, comme choisi dans l'étude nationale MODUL-CF ORKAMBI®. Le seuil cut-off, au-delà duquel le taux de CF n'était plus dosé, était de 850 mg/kg.

e. Les critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires concernaient des paramètres cliniques et paracliniques sur le plan digestif, respiratoire et sur le test de la sueur. Les différents paramètres sont résumés dans le tableau 1.

Paramètres anthropométriques
Poids (kg) *
Taille (m) *
IMC (kg/m ²) *
Paramètres nutritionnels, pancréatiques et digestifs
Apports caloriques journaliers estimés (Kcal/kg/j) °
Consommation journalière des extraits pancréatiques (ui/kg/j) *
Dosage de l'élastase fécale (µg/g) et de la stéatorrhée (g/24h) *
« Questionnaire digestif pédiatrique » standardisé *
Paramètres respiratoires
VEMS (%) pour les patients âgés de 5 ans et plus *
Nombre d'exacerbations respiratoires sur les 6 mois précédents *
Évolution des lésions bronchiques et parenchymateuses au scanner pulmonaire °
Paramètres autres
Tests de la sueur (mmol/l) *
Dosages sanguins de la TIR (µg/l) °

Tableau 1: Critères de jugement secondaires. Les paramètres annotés * étaient évalués à M0, M6 et M12. Les paramètres annotés ° étaient évalués à M0 et M12.

Les paramètres anthropométriques étaient mesurés en valeur absolue et déviation standard (percentile, Z score). Nous avons mesuré le poids et l'IMC en Z-score et percentile pour chaque patient avec le calculateur automatique de l'application « MSD Manuel ». Nous avons utilisé les courbes de croissance de l'OMS (fille/garçon) pour la mesure de la taille en Z-score.

Le « Questionnaire digestif pédiatrique » standardisé était organisé en 7 items sur différents symptômes fonctionnels digestifs (anorexie, reflux gastro-œsophagien, ballonnements, présence d'une douleur abdominale et sa durée au quotidien, nombre et aspect des selles) (Annexe 1).

Les descriptions des lésions bronchiques et parenchymateuses scanographiques ont été recueillies à partir des comptes rendus radiologiques enregistrés dans le logiciel informatique Dx Care du CHU de Strasbourg.

f. Éthique et consentement

Le recueil de nos données était exclusivement rétrospectif sans intervention, à partir des données observationnelles déjà recueillies dans le cadre de l'étude nationale MODUL-CF ORKAMBI®, des dossiers médicaux papiers conservés au sein du CRCM de Strasbourg, et des comptes rendus médicaux informatiques sauvegardés dans le logiciel Dx Care sécurisé du CHU de Strasbourg.

Les données ont été rassemblées dans un fichier Microsoft® Excel, et enregistrées dans un dossier sécurisé par le Centre de Référence d'Information Hospitalière (CRIH) du CHU de Strasbourg.

Dans le cadre de l'étude observationnelle MODUL-CF ORKAMBI®, l'ensemble des parents des patients inclus dans notre étude avaient signés au préalable un consentement concernant l'utilisation des données médicales pour la recherche. La déclaration de conformité auprès de la CNIL a déjà été réalisée.

Dans ce contexte, il n'a pas été nécessaire de demander d'autorisation spécifique auprès du Comité de Protection de la Personne pour notre étude.

g. Les analyses statistiques

Les variables continues sont décrites en présentant la médiane ainsi que le premier (Q1) et troisième quartile (Q3) de la distribution. Les variables catégorielles sont présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages. Les comparaisons des variables continues avant et après (6 mois et 12 mois) introduction du traitement ont été réalisées en utilisant le test des rangs signés de Wilcoxon. Les variables catégorielles ont été comparées à l'aide du test exact de Fisher.

La recherche de corrélation entre les variables significatives a été réalisée via la réalisation de tables de contingence avec calcul de l'Odd Ratio et l'intervalle de confiance à 95% respectif.

Nous avons fait l'hypothèse que les données manquantes étaient survenues de manière complètement aléatoire et aucune procédure particulière de gestion des données manquantes n'a été mise en place. Les patients présentant des données manquantes ont été exclus des analyses.

Une p-valeur $< 0,05$ a été considérée statistiquement significative. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel le logiciel Microsoft® Excel.

3. RÉSULTATS

a. Les caractéristiques de la cohorte avant l'initiation du traitement.

La population étudiée était composée de 35 patients, âgés de 2 à 16 ans, suivis au CRCM de Strasbourg. Concernant les caractéristiques des patients inclus dans notre étude avant l'introduction du traitement ORKAMBI®, il y avait 19 filles (54%) et 16 garçons (46%), tous atteints d'une insuffisance pancréatique exocrine majeure (élastase fécale < 15 µg/g) et présentant un test de la sueur anormal (> 60 mmol/l).

Au total, 32 des patients inclus (92%) avaient un âge inférieur ou égal à 12 ans.

Caractéristiques	Nombre (Proportion)
<u>Age des patients (Années):</u>	
2 à 6 ans	16 (46%)
6 à 12 ans	16 (46%)
12 à 16 ans	3 (8%)
<u>Calprotectine fécale (µg/g):</u>	
>80 µg/g	32 (94%)
> 250 µg/g	23 (58,8%)
<u>VEMS (%):</u>	
>80%	20 (77%)
60 à 80%	5 (19%)
<60%	1 (3,8%)
<u>IMC (Z score):</u>	
0 à +1DS	12 (34%)
0 à -1DS	12 (34%)
-1 à -2DS	8 (23%)

Tableau 2: Résumé des principales caractéristiques de la population (n= 35) avant l'initiation du traitement par Lumacaftor/Ivacaftor.

b. Le critère de jugement principal

Notre étude a permis d'identifier une diminution significative des taux de calprotectine fécale à 12 mois de l'introduction de ORKAMBI® Lumacaftor/Ivacaftor chez nos patients inclus âgés de 2 à 16 ans (pValue = 0,024). La diminution des taux de calprotectine fécale avait lieu principalement les 6 premiers mois (pValue = 0,038), les taux se maintenaient ensuite entre 6 mois et 12 mois.

La médiane des taux de calprotectine fécale avant l'initiation du traitement était de 307 µg/g (IQ[150 – 549]) contre 141 µg/g (IQ[94 – 320]) à 6 mois du traitement, et 137 µg/g (IQ[83-290]) à 12 mois du traitement. Nous soulignons que 71,4% de nos patients présentaient un taux de calprotectine fécale inférieur à 250 µg/g à un an, dont 22% avec un taux normalisé, inférieur à 80 µg/g.

Nous notons quelques cas particuliers, dont un patient âgé de 4 ans pour qui le taux de calprotectine fécale s'est initialement normalisé à 6 mois, avant d'augmenter de nouveau à un an jusque 350 µg/g sans explication. Nous relevons également quatre patients dont le taux de calprotectine fécale était normal ou modérément augmenté avant l'initiation du traitement et qui ont vu ce taux augmenter à 12 mois.

Les résultats des analyses statistiques comparatives des taux de calprotectine fécale sont schématisés sur la figure 1. Nous avons relevé une perte de données de 23% à 6 mois et 34% à 12 mois concernant les résultats du dosage de la calprotectine fécale.

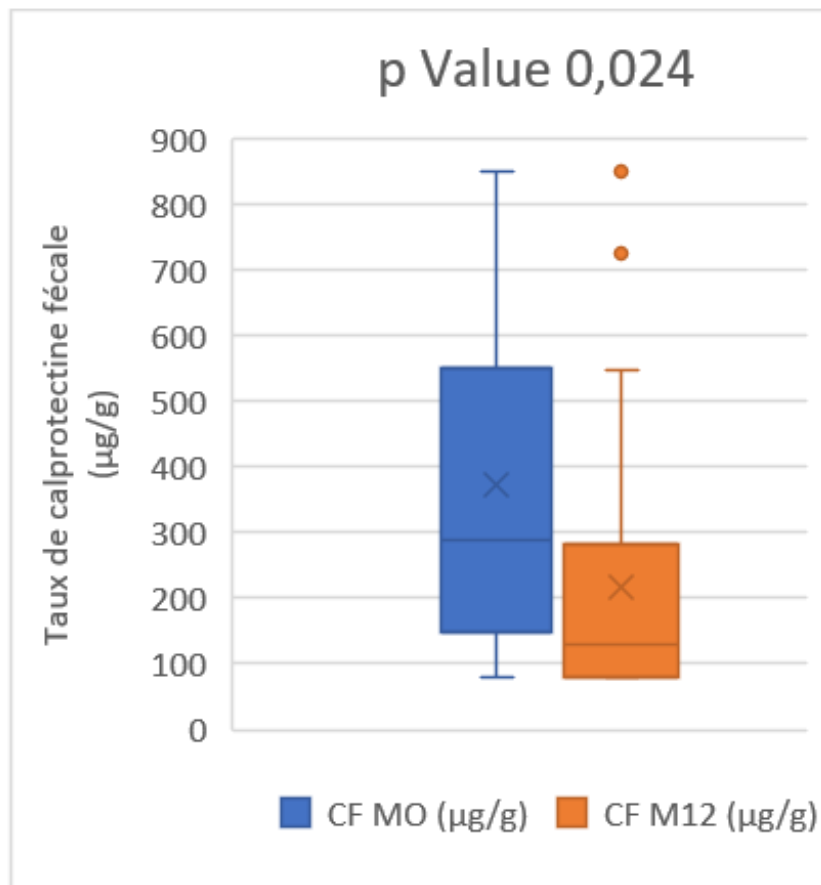


Figure 1: Modélisation en boîte à moustache de l'analyse comparative des dosages de calprotectine fécale (µg/g) à M0 et M12 du traitement par ORKAMBI® chez tous nos patients âgés de 2 à 16 ans.

M0: initiation de l'ORKAMBI® ; M12: à 12 mois de l'ORKAMBI® ; pValue: Seuil de significativité < 0,05.

c. Les critères de jugement secondaires.

Les résultats des analyses statistiques comparatives de l'évolution des différents paramètres secondaires évalués dans notre étude sont résumés dans le tableau 3.

Nous avons décidé de ne pas intégrer les dosages de stéatorrhée des 24 heures, du fait d'un manque de données trop important au moment du recueil rendant l'interprétation impossible.

Sur le plan digestif et nutritionnel :**Anthropométrie**

	M0		M6		M12	
Poids (z-score)						
Médiane (IQ)	-0,5 (-1-0,15)	-0,2 (-0,8-0,4)	-0,2 (-0,8-0,4)	0,1 (-0,75-0,3)	-0,5 (-1-0,15)	-0,1 (-0,75-0,3)
pValue		<0,001		0,7		0,011
Tailles (z-score)						
Médiane (IQ)	0 (-0,8-0,75)	0,25 (-0,5-0,8)	0,25 (-0,5-0,8)	0,25 (-1-1,1)	0 (-0,8-0,75)	0,25 (-1-1,1)
pValue		0,039		0,63		0,038
BMI (z-score)						
Médiane (IQ)	-0,5 (-1-0,6)	0,1 (-0,6-0,6)	0,1 (-0,6-0,6)	0 (-0,9-0,6)	-0,5 (-1-0,6)	0 (-0,9-0,6)
pValue		0,003		0,24		0,07

Apport calorique quotidien estimé (Kcal/kg/j)

	M0	M12
Médiane (IQ)	72 (65-84)	69 (62-78)
pValue		0,047

Consommation des extraits pancréatiques (ui/kg/j)

	M0	M12
Médiane (IQ)	8251 (6487-9797)	8434 (6363-10218)
pValue		0,81

Sur le plan respiratoire :**VEMS (%)**

	M0		M6		M12	
Médiane (IQ)	93 (83-99)	88 (77-98)	88 (77-98)	88 (77-100)	93 (83-99)	88 (77-100)
pValue		0,09		0,59		0,1

Exacerbations respiratoires (Nombre, les 6 mois précédents)

	M0		M6		M12	
Médiane (IQ)	1 (0-2)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	1 (0-2)	0 (0-1)
pValue		<0,001		<0,001		<0,001

Sur le plan métabolique :**Test de la sueur (mmol/l)**

	M0		M12	
Médiane (IQ)	104 (88-125)	76 (58-107)	101 (87-109)	81 (69-94)
pValue		0,0095		0,012

TIR (µg/l)

	M0	M12
Médiane (IQ)	5 (2,7-5,8)	2,9 (2-4,8)
pValue		0,025

Tableau 3: Résumé de l'analyse comparative des résultats des paramètres secondaires recueillis à M0, M6 et M12 du traitement par ORKAMBI®.

IQ : Intervalle 1^{er} et 3^{ème} quartile ; M0 : initiation du traitement par ORKAMBI ; M6 : à 6 mois du traitement ; M12 : à 12 mois du traitement. pValue : Seuil de significativité < 0,05. BMI : Body Mass Index ; TIR : Trypsine Immuno-Réactive.

i. La croissance staturo-pondérale

Concernant la croissance staturo-pondérale de nos patients, nous notons une amélioration significative du poids de l'ordre de + 3,4 kg, soit +0,4 DS (pValue = 0,011), et de la taille de l'ordre de +5cm soit +0,25 DS (pValue = 0,038) à 12 mois du traitement par ORKAMBI®. Nous relevons une amélioration significative de l'IMC de l'ordre de + 0,8 kg/m² soit +0,6 DS (pValue = 0,003) à 6 mois du traitement, l'IMC semble se maintenir par la suite dans un même couloir.

Au total, nous observons une augmentation de l'IMC chez 54% des patients et une stabilisation chez 17% d'entre eux, avec une médiane des IMC (en z-score) de -0,5 DS (IQ[-1,-0,6]) à M0 contre 0 DS (IQ[-0,9 – 0,6]) à M12.

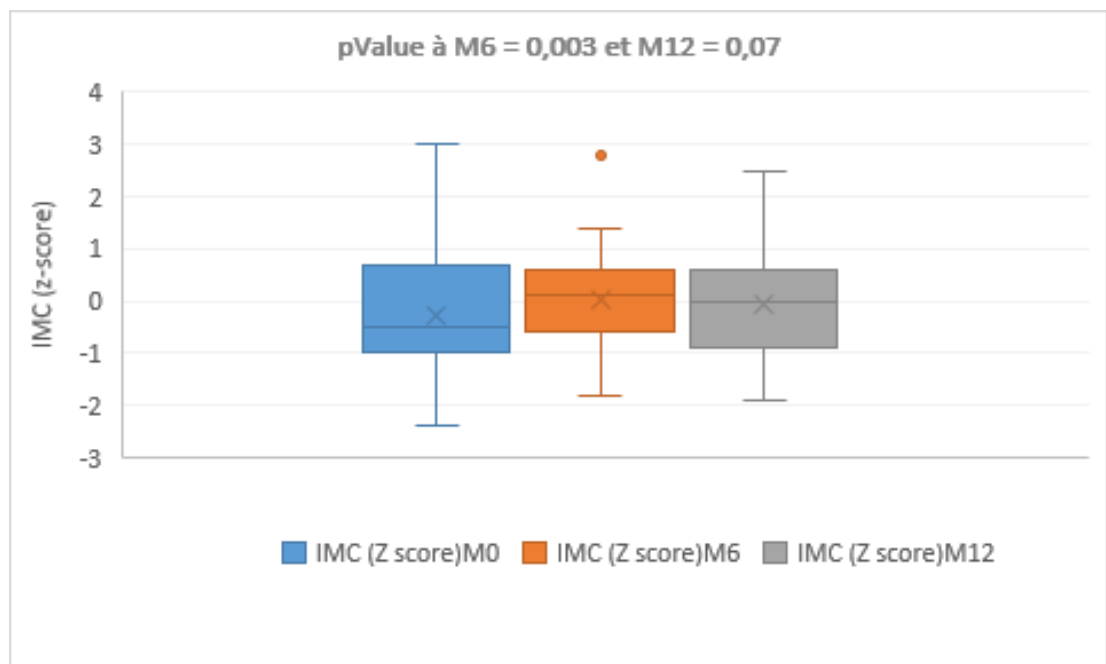


Figure 2: Modélisation en boîte à moustache de l'analyse comparative des IMC (en z score) à M0, M6 et M12 du traitement par ORKAMBI® chez tous nos patients âgés de 2 à 16 ans.

M0 : initiation du traitement par ORKAMBI® ; M6 : à 6 mois du traitement ; M12 : à 12 mois du traitement. pValue : Seuil de significativité < 0,05.

ii. Les apports caloriques et la fonction pancréatique exocrine.

Les apports caloriques estimés (ACE) quotidiens semblent diminuer à moyen terme (72 Kcal/kg/j (IQ[65-84]) initialement contre 69 Kcal/kg/j (IQ[62-78]) à M12). Néanmoins, le recueil des AEC pour chaque patient était incertain et l'amélioration concomitante du poids des patients a pu modifier les rapports rendant l'interprétation délicate.

Nous ne retrouvons pas de modification significative de la posologie journalière des extraits pancréatiques chez nos patients traités par ORKAMBI®.

Concernant le dosage de l'élastase fécale, les taux semblent augmenter dans 11,1% des cas à M6 et dans 18.75% des cas à M12, sans jamais se normaliser (pValue = 0,37 à M6 et pValue = 0,18 à M12).

iii. Sur le plan pulmonaire.

Aucune différence significative n'a été retrouvée à 6 mois ni 12 mois de l'introduction de l'ORKAMBI® concernant les résultats des VEMS (%) recueillis. À 12 mois du traitement, 70% de nos patients avaient un VEMS > 80% contre 77% initialement, et 27% d'entre eux avaient un VEMS entre 60 et 80% contre 19% initialement.

Par ailleurs, le nombre d'exacerbations respiratoires a significativement diminué de 50% à 12 mois du traitement. Les patients présentaient une meilleure tolérance à l'effort, ainsi que moins d'épisodes de toux et d'encombrement bronchique sous traitement par ORKAMBI®.

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les sous-groupes de patients qui présentaient, ou non, des dilatations des bronches (DDB) initialement concernant l'évolution des lésions scanographiques à moyen terme lors du traitement par ORKAMBI® (pValue = 0,46). Parmi les patients présentant une DDB fixée avant l'initiation du traitement (65.7 %), 6 patients (26%) ont présenté une amélioration lésionnelle globale avec moins de verre dépoli, moins d'impaction mucoïde et/ou une diminution de l'épaississement bronchique, les lésions sont restées stables chez 11 patients (47.8%) et 6 patients (26%) ont présenté une aggravation des lésions scanographiques avec majoration d'impaction mucoïde et/ou épaississement des parois bronchiques.

Parmi les patients ne présentant pas de DDB initialement (34.3 %), 2 patients (16.7%) ont eu une amélioration globale des lésions pulmonaires avec moins d'images en verre dépoli et moins d'impaction mucoïde, les lésions sont restées stables pour 9 patients (75%), un seul patient a présenté une aggravation scanographique des lésions avec apparition d'épaississement des parois bronchiques.

iv. Test de la sueur (TS) et Trypsine Immuno-Réactive (TIR).

Nous retrouvons une diminution significative des taux des tests de la sueur à 1 an, sans aucune normalisation (<40 mmol/l) par ailleurs. De même, nous retrouvons une diminution significative des taux de TIR à 1 an, toutefois chez des patients pour lesquels le dosage était normal avant l'initiation du traitement.

d. La recherche de corrélation entre les dosages de calprotectine fécale et les paramètres secondaires significatifs.

Nous avons retrouvé une association statistique directe entre la diminution des taux de calprotectine fécale et l'amélioration de l'IMC, surtout dans les 6 premiers mois suivant l'introduction du traitement par ORKAMBI® avec un Odd Ratio à 14.1 (IC 95% [2.10-139.17]). Cependant, il semblerait que la diminution de la calprotectine fécale soit indépendante de la diminution des exacerbations respiratoires avec un Odd Ratio à 1.7 (IC 95% [0.24 -10.32]) à M6 et un Odd Ratio à 0.5 (IC 95% [0.062-3.38]) à M12. De même, la diminution de la calprotectine fécale semble indépendante de la diminution des taux des tests de la sueur avec un Odd Ratio à 0.457 (IC 95% [0.08-2.37]) à M6 et un Odd Ratio à 1 (IC 95% [0.06 -10.3]) à M12.

4. DISCUSSION

a. Les forces de l'étude.

Quatre-vingt-douze pourcents des patients de notre cohorte étaient dans une tranche d'âge encore non évaluée ce jour (2 à 12 ans) en ce qui concerne l'impact de la bithérapie protéique Lumacaftor/Ivacaftor sur l'atteinte inflammatoire intestinale, rendant notre étude pertinente. Notre critère de jugement principal, le taux de calprotectine fécale, est un outil d'évaluation indirect de l'inflammation digestive consensuel et validé par des publications antérieures chez les patients atteints de la mucoviscidose (7,8), renforçant la validité externe de l'étude. Enfin, les résultats statistiquement significatifs concernant notre critère de jugement renforcent la validité interne de l'étude.

b. La méthodologie et les limites de l'étude.

Néanmoins, le caractère rétrospectif et monocentrique de notre recueil de données ainsi que le faible nombre de patient inclus dans notre étude (n= 35) induit une faible puissance statistique, devant rendre prudente l'interprétation des résultats.

Notre étude est soumise à un biais de sélection notable avec un nombre de perdus de vue non contrôlable, parfois supérieur à 10%, diminuant la représentativité de notre cohorte selon le paramètre évalué. De plus, nous n'avons pas pu prendre en compte de manière exhaustive et fiable tous les potentiels facteurs de confusion tels que la consommation éventuelle d'anti-inflammatoire ou de probiotique, la présence d'évènements infectieux digestifs intercurrents ou la présence de colonisation pulmonaire et intestinale bactériennes pro-inflammatoires, pouvant influencer les taux de calprotectine fécale (13,14).

c. Diminution de l'inflammation intestinale sous ORKAMBI® et bénéfices secondaires significatifs.

Notre étude a pu mettre en évidence des taux de calprotectine fécale supérieurs à la norme chez 94% des patients, avec des dosages supérieurs à 250 µg/g dans près de 50%

des cas avant l'introduction de la thérapie protéique ORKAMBI®. La norme biologique et la morbidité liée à la valeur de la calprotectine fécale chez les patients atteints de mucoviscidose n'est pas clairement définie ce jour dans la littérature (15,16). Toutefois, il est intéressant de souligner qu'un taux supérieur à 250 µg/g représente un seuil élevé et prédictif d'une inflammation active dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) selon la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE). Nos résultats semblent donc souligner la présence d'une entéropathie inflammatoire active dès le plus jeune âge chez les patients atteints de mucoviscidose.

Les résultats de notre étude ont permis de mettre en évidence une diminution significative et durable des taux de calprotectine fécale, avec 71,4% des patients présentant un taux inférieur à 250 µg/g à un an (seuil retenu comme significativement lié à l'inflammation intestinale (9)), dont 22% présentant une normalisation de ce taux à un an. Ces résultats suggèrent donc une diminution notable de l'inflammation intestinale chez nos patients de moins de 12 ans sous ORKAMBI® comme cela a pu déjà être montré en décembre 2018 chez les patients de plus de 6 ans sous Ivacaftor seul KALYDECO® (17), puis en décembre 2020 chez les patients de plus de 12 ans sous ORKAMBI® sur un recul de 3 mois (10).

Nous notons une variabilité de réponse non expliquée chez certains patients de notre étude. En effet, 6 patients ont présenté une augmentation paradoxale de la calprotectine fécale au cours du suivi, dont un patient qui avait un taux de calprotectine fécale normal initialement. Notre étude souligne la variabilité de réponse thérapeutique et suggère la présence de facteurs de variabilité non élucidés pouvant expliquer ces discordances.

Nous avons pu montrer pour la première fois, une corrélation directe entre la diminution des taux de calprotectine fécale de nos patients traités par ORKAMBI® et l'amélioration de leur croissance staturo-pondérale. Cela semble confirmer l'impact négatif de l'inflammation intestinale sur la croissance staturo-pondérale, et souligne l'importance de contrôler l'inflammation digestive dès le plus jeune âge afin de diminuer la morbidité globale de la maladie.

d. Sur le plan pancréatique et nutritionnel.

Nous ne retrouvons pas d'augmentation significative des dosages d'élastase fécale à un an de l'introduction de l'ORKAMBI®. Nous observons par ailleurs une augmentation des taux entre 15 µg/g et 100 µg/g, dans 18,75% des cas à un an du traitement chez des patients âgés entre 2 et 6 ans. L'insuffisance pancréatique exocrine est la principale atteinte précoce et sévère sur le plan digestif, secondaire à l'inflammation chronique du pancréas évoluant vers la fibrose séquellaire (selon la SNFGE). Cette insuffisance pancréatique exocrine représente le principal facteur de morbidité globale par malabsorption, dénutrition et insuffisance staturo-pondérale. Nos résultats soulèvent l'hypothèse d'une possible récupération de la fonction pancréatique exocrine chez les jeunes patients de moins de 6 ans, comme cela a déjà été montré sous Ivacaftor seul dans l'étude de Nichols et al de 2020 (18).

Concernant la nutrition, nous ne retrouvons pas de diminution des besoins caloriques quotidiens ni de diminution significative de la posologie des extraits pancréatiques, impliquant la nécessité de poursuivre la prise en charge symptomatique nutritionnelle malgré l'introduction de la thérapie protéique ORKAMBI®.

e. Les troubles fonctionnels gastro-intestinaux.

Nous ne retrouvons pas de taux seuil de calprotectine fécale prédictif de l'intensité des signes fonctionnels gastro-intestinaux comme peut le suggérer l'étude de Beaufilet et al (9), ni de modification significative des symptômes sous ORKAMBI®. Les signes fonctionnels gastro-intestinaux dans la mucoviscidose sont d'origine multifactorielle, et encore difficiles à caractériser en pratique clinique. Selon notre étude, ces signes ne semblent pas corrélés à l'intensité de l'inflammation intestinale ni influencés par le traitement, sous réserve de la faible puissance statistique de notre étude. En effet, notre étude a été exposée à une proportion de perte de données supérieure à 20% concernant le recueil des réponses au « Questionnaire Digestif Pédiatrique » de l'étude MODUL-CF. Ce questionnaire n'est par ailleurs pas validé à ce jour dans la littérature, et la difficulté d'hétéro et auto-évaluation des symptômes fonctionnels subjectifs chez les enfants de moins de 12 ans a pu induire des réponses faussement positives ou négatives.

Il pourrait être intéressant de compléter l'investigation et l'évolution des symptômes fonctionnels gastro-intestinaux sous thérapie protéique par un questionnaire exhaustif et validé dans la population pédiatrique, comme le questionnaire « PedsQL GI » validé par une étude observationnelle prospective en 2019 pour des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 à 18 ans réalisée dans 6 centres de référence européens (19,20).

f. Sur le plan pulmonaire.

Nous retrouvons une diminution significative de la fréquence des exacerbations respiratoires de manière durable sous ORKAMBI®, indépendamment de la diminution de la calprotectine fécale dans notre étude. Nous pourrions suggérer que la diminution du nombre d'exacerbations soit secondaire à l'amélioration de l'état général de nos patients présentant moins d'inflammation intestinale et prenant plus de poids. La diminution des exacerbations induisant elle-même une diminution des cures d'antibiotiques, favorable à la constitution d'un microbiote intestinal plus physiologique. Nos résultats soulignent toute la difficulté d'interprétation de paramètres cliniques et/ou paracliniques indépendamment les uns des autres.

Nous ne retrouvons cependant pas d'amélioration significative des VEMS contrairement à ce que peuvent suggérer les études princeps TRANSPORT et TRAFFIC. Ceci pourrait être expliqué par la faible puissance statistique de notre étude, ainsi que par un recueil de données en condition de vie-réelle étant sujet à de nombreux biais non-contrôlables. Les patients âgés de 2 à 6 ans ont par ailleurs été exclus de l'analyse statistique concernant le VEMS, du fait de l'impossibilité de réaliser des explorations fonctionnelles respiratoires dans cette tranche d'âge, ce qui limite encore notre puissance.

Nous ne mettons pas en évidence d'évolution significative des lésions pulmonaires sur les tomodensitométries réalisées pour chaque patient à 12 mois de l'introduction du traitement, contrairement à ce que certaines études récentes ont pu montrer chez des patients âgés de plus de 12 ans (21,22). Nos résultats peuvent s'expliquer par le manque de puissance statistique et l'absence d'utilisation de score standardisé concernant la relecture des comptes rendus radiologiques de nos patients. Il est en revanche possible

qu'il n'y ait aucune évolution sur le plan radiologique pulmonaire sous ORKAMBI® chez nos patients âgés de moins de 16 ans sans critère de gravité respiratoire avant l'initiation du traitement, suggérant une efficacité du traitement par ralentissement de l'évolutivité de la maladie.

g. Le test de la sueur et le dosage de la trypsine immuno-réactive

L'absence de normalisation des tests de la sueur malgré une diminution significative de leurs taux à un an dans notre étude, et l'absence de corrélation avec la diminution des dosages de calprotectine fécale, peut suggérer que leur utilisation en routine est insuffisante pour l'évaluation de la réponse clinique sous ORKAMBI®. Cela peut également soumettre l'hypothèse d'une réponse thérapeutique partielle sous ORKAMBI® comme le suggèrent les études princeps, et d'autres études plus récentes (23).

L'utilisation des tests de la sueur pourrait toutefois être utile pour le suivi de l'observance thérapeutique comme le suggèrent certaines études concernant la thérapie protéique KAFTRIO® (24).

h. Les perspectives.

Les mécanismes physiopathologiques de l'inflammation intestinale dans la mucoviscidose sont multifactoriels et encore peu connus. Il est établi que la mutation de la protéine CFTR est par ailleurs responsable d'une altération du mucus intestinal, de son pH, ainsi que de la motilité intestinale, induisant une dysbiose et une diminution de l'immunité locale responsable de la constitution d'un microbiote pro-inflammatoire (25,26).

Notre étude a pu mettre en évidence une diminution de l'inflammation intestinale sous Lumacaftor/Ivacaftor à moyen terme. Cette diminution de l'inflammation intestinale pourrait être expliquée par la restitution d'un mucus et d'un microbiote intestinal plus physiologiques via la correction de la protéine CFTR au niveau intestinal (17,27).

Nous avons également pu noter que les signes fonctionnels digestifs présents chez des patients atteints de mucoviscidose ne semblent pas corrélés à la présence ni l'intensité de

l'inflammation intestinale, sous réserve de la faible puissance statistique de notre étude. Il pourrait être intéressant à l'avenir de réaliser des études plus puissantes et sur du long terme afin d'explorer les mécanismes physiopathologiques de l'inflammation intestinale et rechercher le lien avec les symptômes fonctionnels gastro-intestinaux et la qualité du microbiote intestinal.

5. CONCLUSION

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'impact du traitement Lumacaftor/Ivacaftor ORKAMBI® sur l'atteinte inflammatoire intestinale via le dosage de la calprotectine fécale, chez des patients âgés de 2 à 16 ans suivis au CRCM de Strasbourg, et sur un recul de 12 mois après l'initiation du médicament. Nous avons ensuite évalué l'impact d'ORKAMBI® de manière plus globale sur l'atteinte digestive, respiratoire et le test de la sueur, puis recherché une éventuelle corrélation avec l'état inflammatoire digestif.

Les résultats de notre étude montrent que le taux de calprotectine baisse de façon durable sous traitement ORKAMBI® et se normalise dans 22% des cas à un an, suggérant une diminution de l'inflammation intestinale sous ORKAMBI®.

Sur le plan digestif notre étude souligne également une amélioration de l'IMC (en z-score) au long court, corrélée à la diminution du dosage de la calprotectine fécale. Toutefois, les symptômes digestifs fonctionnels, ainsi que les apports hypercaloriques journaliers et la posologie des extraits pancréatiques oraux n'ont pas été modifiés par l'ORKAMBI® dans notre étude. Sur le plan respiratoire notre travail montre une diminution significative des exacerbations respiratoires à 6 mois et 12 mois du traitement, sans amélioration néanmoins des VEMS ni corrélation avec la diminution des dosages de calprotectine fécale.

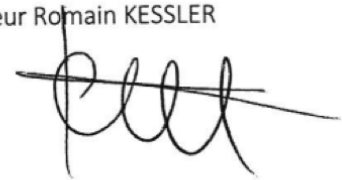
Nous retrouvons enfin une diminution significative des taux des tests de la sueur, mais sans normalisation des dosages, et sans lien avec la baisse de la calprotectine fécale.

En conclusion, la diminution de l'inflammation intestinale objectivée par la baisse de la calprotectine fécale sous traitement ORKAMBI® permettrait une amélioration directe de la croissance staturo-pondérale et probablement une diminution indirecte du nombre d'exacerbations respiratoires. Par ailleurs, nous ne pouvons pas conclure quant à l'impact de cette diminution de l'inflammation sur les signes fonctionnels digestifs, et sur la fonction pancréatique exocrine. Nous invitons à l'interprétation prudente de nos résultats, car le faible nombre de patients inclus et le manque de données parfois important limitent la puissance de notre étude.

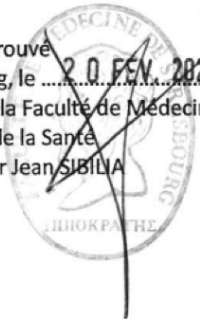
Dans un futur proche, il pourrait être intéressant d'extraire et d'analyser les résultats de l'étude MODUL-CF à l'échelle nationale chez les enfants de moins de 12 ans traités par modulateurs de CFTR ORKAMBI® puis KAFTRIO®, une récente trithérapie ciblée, pour aider à mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'inflammation intestinale dans la mucoviscidose et le lien avec les troubles fonctionnels gastro-intestinaux.

VU
Strasbourg, le 1/02/23
Le président du jury de thèse

Professeur Romain KESSLER



Vu et approuvé
Strasbourg, le 2.0.FEV.2023
Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et
Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA



6. ANNEXES






a. Annexe 1: Questionnaire digestif pédiatrique issu de l'étude observationnelle MODUL-CF

Questionnaire Digestif Pédiatrique

Date du questionnaire : | | | | | | | | | | | | | | | |

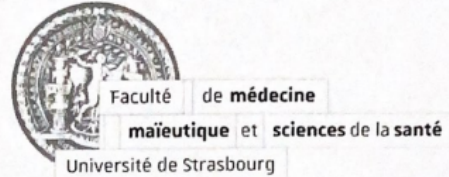
Ces 2 dernières semaines tu as eu	Jamais	Une fois	2 à 3 fois	4 à 7 fois	Au moins tous les 2 jours	Chaque jour
Besoin de te forcer à manger						
Des remontées alimentaires ou acides						
Mal au ventre						
Le ventre ballonné						
Combien de selles par jour						

Si tu as eu mal au ventre	0	Moins d'1 heure	Entre 1 et 2 heures	2 à 3 heures	3 à 6 heures	Plus de 6 heures
Combien de temps duraient les douleurs						

Décris l'aspect de tes selles	Selles dures comme des billes	Selles dures	Selles molles et lisses	Selles molles avec morceau	Selles liquides
Entoure la case					

b. Annexe 2 : Déclaration sur l'honneur

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

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

Nom : MILUMÉ Prénom : Aude

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 04/01/2023

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

7. BIBLIOGRAPHIE

1) Haller, Wolfram, Oren Ledder, Peter J Lewindon, Richard Couper, Kevin J Gaskin, et Mark Oliver. « Cystic Fibrosis: An Update for Clinicians. Part 1: Nutrition and Gastrointestinal Complications: Gastrointestinal Disease in Cystic Fibrosis ». *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 29, no 7 (juillet 2014): 1344-55. <https://doi.org/10.1111/jgh.12546>.

2) Ledder, Oren, Wolfram Haller, Richard TL Couper, Peter Lewindon, et Mark Oliver. « Cystic Fibrosis: An Update for Clinicians. Part 2: Hepatobiliary and Pancreatic Manifestations: Cystic Fibrosis Liver Disease ». *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 29, no 12 (décembre 2014): 1954-62. <https://doi.org/10.1111/jgh.12785>.

3) Ashkenazi, Moshe, N. Nathan, I. Sarouk, B. E. Bar Aluma, A. Dagan, Y. Bezalel, S. Keler, D. Vilozni, et O. Efrati. « Nutritional Status in Childhood as a Prognostic Factor in Patients with Cystic Fibrosis ». *Lung* 197, no 3 (1 juin 2019): 371-76. <https://doi.org/10.1007/s00408-019-00218-3>.

4) 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;162(3):530–5 e1.

5) Enaud, Raphaël, Katarzyna B. Hooks, Aurélien Barre, Thomas Barnette, Christophe Hubert, Marie Massot, Thomas Bazin, et al. « Intestinal Inflammation in Children with Cystic Fibrosis Is Associated with Crohn's-Like Microbiota Disturbances ». *Journal of Clinical Medicine* 8, no 5 (10 mai 2019): 645. <https://doi.org/10.3390/jcm8050645>.

6) Munkholm, P. « Review Article: The Incidence and Prevalence of Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease ». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 18 Suppl 2 (septembre 2003): 1-5. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.18.s2.2.x>.

7) Talebi, Saeedeh, Andrew S. Day, Majid Khadem Rezaiyan, Golnaz Ranjbar, Mitra Zarei, Mahammad Safarian, et Hamid Reza Kianifar. « Fecal Calprotectin and Phenotype Severity in Patients with Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition* 25, no 1 (2022): 1. <https://doi.org/10.5223/pghn.2022.25.1.1>.

8) Ellemunter, Helmut, Alexander Engelhardt, Katharina Schüller, et Gratiana Steinkamp. « Fecal Calprotectin in Cystic Fibrosis and Its Relation to Disease Parameters: A Longitudinal Analysis for 12 Years ». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 65, no 4 (octobre 2017): 438-42. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001544>.

9) Beaufils, Fabien, Emmanuel Mas, Marie Mittaine, Martin Addra, Michael Fayon, Laurence Delhaes, Haude Clouzeau, et al. « Increased Fecal Calprotectin Is Associated with Worse Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life Scores in Children with Cystic Fibrosis ». *Journal of Clinical Medicine* 9, no 12 (17 décembre 2020): 4080. <https://doi.org/10.3390/jcm9124080>.

10) Tétard, Candice, Marie Mittaine, Stéphanie Bui, Fabien Beaufils, Pascale Maumus, Michael Fayon, Pierre-Regis Burgel, et al. « Reduced Intestinal Inflammation With Lumacaftor/Ivacaftor in Adolescents With Cystic Fibrosis ». *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 71, no 6 (décembre 2020): 778-81. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002864>.

11) Wainwright, Claire E., J. Stuart Elborn, Bonnie W. Ramsey, Gautham Marigowda, Xiaohong Huang, Marco Cipolli, Carla Colombo, et al. « Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR ». *New England Journal of Medicine* 373, no 3 (16 juillet 2015): 220-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409547>.

12)Konstan, Michael W, Edward F McKone, Richard B Moss, Gautham Marigowda, Simon Tian, David Waltz, Xiaohong Huang, et al. « Assessment of Safety and Efficacy of Long-Term Treatment with Combination Lumacaftor and Ivacaftor Therapy in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for the F508del-CFTR Mutation (PROGRESS): A Phase 3, Extension Study ». *The Lancet Respiratory Medicine* 5, no 2 (février 2017): 107-18. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30427-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30427-1).

13)Coffey, Michael J, Millie Garg, Nusrat Homaira, Adam Jaffe, et Chee Y Ooi. « Probiotics for people with cystic fibrosis ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, no 1 (22 janvier 2020): CD012949. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012949.pub2>.

14)Schnapp, Zeev, Corina Hartman, Galit Livnat, Michal Shteinberg, et Yigal Elenberg. « Decreased Fecal Calprotectin Levels in Cystic Fibrosis Patients After Antibiotic Treatment for Respiratory Exacerbation ». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 68, no 2 (février 2019): 282. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002197>.

15)Werlin, Steven L., Ishay Benuri-Silbiger, Eitan Kerem, Sam N. Adler, Eran Goldin, Joseph Zimmerman, Netta Malka, et al. « Evidence of Intestinal Inflammation in Patients With Cystic Fibrosis ». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 51, no 3 (septembre 2010): 304. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181d1b013>.

16)Garg, Millie, Steven T. Leach, Michael J. Coffey, Tamarah Katz, Roxanne Strachan, Tamara Pang, Bronwen Needham, et al. « Age-Dependent Variation of Fecal Calprotectin in Cystic Fibrosis and Healthy Children ». *Journal of Cystic Fibrosis* 16, no 5 (septembre 2017): 631-36. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.03.010>.

17) Ooi, Chee Y., Saad A. Syed, Laura Rossi, Millie Garg, Bronwen Needham, Julie Avolio, Kelsey Young, Michael G. Surette, et Tanja Gonska. « Impact of CFTR modulation with Ivacaftor on Gut Microbiota and Intestinal Inflammation ». *Scientific Reports* 8 (13 décembre 2018): 17834. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36364-6>.

18) Nichols, A. L., J. C. Davies, D. Jones, et S. B. Carr. « Restoration of Exocrine Pancreatic Function in Older Children with Cystic Fibrosis on Ivacaftor ». *Paediatric Respiratory Reviews* 35 (1 septembre 2020): 99-102. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.04.003>.

19) Varni, James W., Cristiane B. Bendo, Jolanda Denham, Robert J. Shulman, Mariella M. Self, Deborah A. Neigut, Samuel Nurko, et al. « PedsQL Gastrointestinal Symptoms Module: Feasibility, Reliability, and Validity ». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 59, no 3 (septembre 2014): 347. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000414>.

20) Boon, Mieke, Ine Claes, Trudy Havermans, Victoria Fornés-Ferrer, Joaquim Calvo-Lerma, Inês Asseiceira, Anna Bulfamante, et al. « Assessing gastro-intestinal related quality of life in cystic fibrosis: Validation of PedsQL GI in children and their parents ». *PLoS ONE* 14, no 12 (20 décembre 2019): e0225004. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225004>.

21) Arnaud, François, Nathalie Stremmer-Le Bel, Martine Reynaud-Gaubert, Julien Mancini, Jean-Yves Gaubert, et Guillaume Gorincour. « Computed Tomographic Changes in Patients with Cystic Fibrosis Treated by Combination Therapy with Lumacaftor and Ivacaftor ». *Journal of Clinical Medicine* 10, no 9 (7 mai 2021): 1999. <https://doi.org/10.3390/jcm10091999>.

22) Campredon, Alienor, Enzo Battistella, Clémence Martin, Isabelle Durieu, Laurent Mely, Christophe Marguet, Chantal Belleguic, et al. « Using Chest CT Scan and Unsupervised Machine Learning for Predicting and Evaluating Response to Lumacaftor-Ivacaftor in

People with Cystic Fibrosis ». *The European Respiratory Journal*, 18 novembre 2021, 2101344. <https://doi.org/10.1183/13993003.01344-2021>.

23) Regard, Lucile, Clémence Martin, Espérie Burnet, Jennifer Da Silva, et Pierre-Régis Burgel. « CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis: Real-World Evidence in France ». *Cells* 11, no 11 (28 mai 2022): 1769. <https://doi.org/10.3390/cells11111769>.

24) Zemanick, Edith T., Jennifer L. Taylor-Cousar, Jane Davies, Ronald L. Gibson, Marcus A. Mall, Edward F. McKone, Paul McNally, et al. « A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 203, no 12 (s. d.): 1522-32. <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0509OC>.

25) Coffey, Michael J., Ivan Low, Sacha Stelzer-Braid, Bernd Wemheuer, Millie Garg, Torsten Thomas, Adam Jaffe, William D. Rawlinson, et Chee Y. Ooi. « The intestinal virome in children with cystic fibrosis differs from healthy controls ». *PLoS ONE* 15, no 5 (22 mai 2020): e0233557. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233557>.

26) Enaud, Raphaël, Katarzyna B. Hooks, Aurélien Barre, Thomas Barnetche, Christophe Hubert, Marie Massot, Thomas Bazin, et al. « Intestinal Inflammation in Children with Cystic Fibrosis Is Associated with Crohn's-Like Microbiota Disturbances ». *Journal of Clinical Medicine* 8, no 5 (10 mai 2019): 645. <https://doi.org/10.3390/jcm8050645>.

27) Pope, CE, AT Vo, HS Hayden, EJ Weiss, S Durfey, S McNamara, A Ratjen, et al. « Changes in fecal microbiota with CFTR modulator therapy: A pilot study ». *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 20, no 5 (septembre 2021): 742-46. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.12.002>.