

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
**Année 2021**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Mucoviscidose atypique, analyse phénotypique et génotypique :  
analyse descriptive et rétrospective d'une cohorte de 26 patients au  
sein du CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 18/10/21 à 16h  
au Pôle Formation salle n°3  
**par Audrey DUROUS**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Anne VAMBERGUE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Regis MATRAN**

**Monsieur le Docteur Adrien PAGIN**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Professeur SEGUY David**

## **Le Serment d'Hippocrate**

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont 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.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

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

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

# Table des matières

ABREVIATIONS.....	8
LISTE DES FIGURES.....	9
I) Introduction.....	10
II) Généralités sur la mucoviscidose .....	10
a) Epidémiologie.....	10
b) Du gène à la protéine .....	10
1- Généralités .....	19
2- Atteinte pulmonaire.....	20
3- Atteinte pancréatique exocrine .....	21
4- Atteinte pancréatique endocrine .....	21
5- Atteinte digestive .....	22
6- Diagnostic .....	23
III) Pathologies liées au CFTR ou «CFTR-RD » .....	24
a) Spécificités.....	26
b) Piste de recherche.....	27
IV) Objectifs de la recherche :.....	29
a) Type d'étude.....	29
b) Cadre réglementaire .....	29
1) Patients.....	30
<b>a)</b> Critères d'inclusion.....	30
<b>b)</b> Critères d'exclusion : .....	30
2) Recueil des données.....	31
1. Données cliniques globales .....	31
2. Atteinte pancréatique .....	31
3. Atteinte hépatique .....	32
4. Atteinte pulmonaire.....	32
5. Atteinte ORL .....	32
6. Ostéoporose .....	32
7. Focus sur l'atteinte testiculaire .....	32
8. Statut nutritionnel.....	33
9. Biologie .....	33
10. Génétique.....	33
3) Analyse statistique des données .....	34
V) RESULTATS.....	34

1) Sélection de la population.....	34
2) Analyse descriptive de la cohorte .....	36
a) Caractéristiques générales .....	36
b) Test de la sueur .....	37
A) Atteinte pancréatique : .....	38
a- Pancréatite aiguë.....	38
b- Insuffisance pancréatique exocrine .....	41
c- Diabète .....	43
B) Atteinte hépatique .....	44
C) Atteinte ORL .....	44
D) Atteinte pulmonaire.....	45
E) Atteinte des canaux déférents .....	46
3) Conséquences.....	46
a) Statut nutritionnel.....	46
b) Atteinte osseuse.....	47
4) Récapitulatif de l'atteinte multiviscérale .....	47
5) Fréquence de la pancréatopathie en fonction de l'existence de chaque atteinte monoviscérale ou d'une élastase fécale anormale.....	49
6) Descriptif de la génétique .....	50
X) Discussion.....	60
1) Phénotype et Génotype .....	60
2) Stratégie diagnostic.....	64
3) Prise en charge des patients.....	65
4) Limites de l'étude .....	65
5) Perspectives de l'étude .....	66
XI) Conclusion .....	67
XII) Bibliographie .....	68

## ABREVIATIONS

CF Cystic Fibrosis

CFTR Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator

CFTR-RD Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Related Diseases

CRCM Centre de Ressources et de Compétences Mucoviscidose

CVF Capacité vitale forcée

DLCO Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

DMO Densité Minérale Osseuse

EFR Exploration Fonctionnelle Respiratoire

HTAP Hypertension Artérielle Pulmonaire

IMC Indice de Masse Corporelle

IPE Insuffisance Pancréatique Exocrine

MV Mucoviscidose

ORL Oto-Rhino-Laryngologie

PCR Polymerase Chain Reaction

PEC Prise en Charge

RGO Reflux Gastro Œsophagien

SOID Syndrome d'Obstruction Intestinale Distale

TS Test de la Sueur

Variant CF Variant causant la mucoviscidose

VVCC Variant de conséquence clinique variable

VEMS Volume Expiré Maximum par Seconde

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 gène CFTR (Rommens et al. Science 1989; Riordan et al. Science 1989; Kerem et al. Science 1989).....	11
Figure 2 Distribution des variants du gène CFTR.....	12
Figure 3 Mécanisme d'épissage (Fardel).....	12
Figure 4 Protéine CFTR (4).....	13
Figure 5 La protéine CFTR, du gène à son expression tissulaire (Bardin P e all 2018).....	14
Figure 6 Expression du gène CFTR dans les différents tissus (www.proteinatlas.org).....	15
Figure 7 Ensemble des informations de la base CFTR-France(10).....	16
Figure 8 Mutations CFTR, nouvelle classification (congres/JFM2018/l_Fajac- Les_nouvelles_molecules_en_developpement.pdf).....	18
Figure 9 Classification des principales mutations de la population française (https://muco-cftr.fr) ...	18
Figure 10 Transmission de la mucoviscidose (www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/Ressources/2-AR/AR0.png).....	19
Figure 11 Manifestations cliniques évoquant une mucoviscidose ((14)D'après de Boeck e al).....	20
Figure 12 Caractéristiques du diabète lié à la mucoviscidose(19).....	22
Figure 13 Test de la sueur à la pilocarpine (Nguyen-Khoa Thao, journées mucoviscidose).....	23
Figure 14 Groupes phénotypiques (anpgm.fr/media/documents/ANPGM_074-v3-CFTR.pdf).....	25
Figure 15 stratégie diagnostic CFTR-RD et CF (centre de référence Mucoviscidose de Lyon-juillet 2017).....	25
Figure 16 Ratio sécrétion HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> /Cl <sup>-</sup> en fonction des mutations CFTR(36).....	28
Figure 18 Flow chart de la cohorte.....	35
Figure 20 Fréquence des atteintes associées aux pancréatites aiguës.....	48
Figure 19 Fréquence des atteintes associées à l'IPE.....	49

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Caractéristiques générales de la population.....	36
Tableau 2 Caractéristiques des tests de la sueur.....	38
Tableau 3 Pancréatite aiguë.....	39
Tableau 4 Scanner abdominal et anomalies.....	40
Tableau 5 Caractéristiques des IPE sans pancréatites.....	42
Tableau 6 Caractéristiques des troubles digestifs.....	43
Tableau 7 Caractéristiques du diabète.....	43
Tableau 8 Caractéristiques de l'atteinte hépatique.....	44
Tableau 9 Atteinte ORL.....	45
Tableau 10 Atteinte respiratoire.....	46
Tableau 11 Atteinte osseuse.....	47
Tableau 12 Fréquence des atteintes associées aux pancréatites aiguës.....	47
Tableau 13 fréquence des atteintes associées à l'IPE.....	48
Tableau 14 Fréquence des atteintes associées au diabète.....	49
Tableau 15 Fréquence de la pancréatopathie en fonction de chaque atteinte monoviscérale ou de l'EF anormale.....	50

## I) Introduction

Dans sa forme typique, la mucoviscidose est une maladie grave qui se révèle dès la prime enfance par une atteinte respiratoire sévère. Elle est la conséquence de mutation du gène CFTR. Cependant, certains patients développent des formes tardives qui surviennent à l'âge l'adulte et se manifestent généralement par une pancréatite aiguë et/ou une insuffisance pancréatique exocrine et/ou un diabète. Ces formes atypiques de mucoviscidose, souvent méconnues et largement sous-diagnostiquées sont regroupées sous l'appellation CFTR related disease (CFTR-RD) ou pathologies liées au CFTR.

Partant d'une cohorte de 13 patients atteints ou suspects d'être atteints d'une CFTR-RD et suivis en consultation de Nutrition au CHU de Lille, l'objectif de ce travail était d'étendre la description du phénotype et du génotype de cette pathologie méconnue à l'ensemble des patients du CHU atteints de formes atypiques de la maladie.

## II) Généralités sur la mucoviscidose

### a) Epidémiologie

La mucoviscidose ou fibrose kystique, est la maladie génétique autosomique récessive la plus fréquente des populations caucasiennes avec une prévalence de 1/4500 naissances(1). On dénombre environ 70000 sujets atteints de mucoviscidose dans le monde et 7000 en France (2). Maladie létale, l'espérance de vie médiane est aujourd'hui de 49 ans, selon le Registre Anglais de la Mucoviscidose. En un demi-siècle, celle-ci a doublé du fait d'une meilleure prise en charge des symptômes et du développement de thérapeutiques. (3)

### b) Du gène à la protéine

La mucoviscidose est le plus souvent liée à la délétion à l'état homozygote de trois nucléotides sur le gène CFTR. Cette délétion est à l'origine de la perte d'une phénylalanine en position 508 sur la protéine CFTR qui intervient dans la fixation de l'ATP.

Le gène CFTR situé sur le chromosome 7 en 7q31 est constitué de 250 kbases d'ADN et comprend 27 exons.

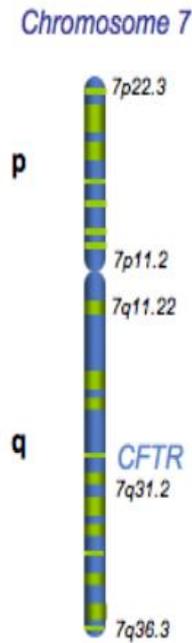


Figure 1 gène CFTR (Rommens et al. Science 1989; Riordan et al. Science 1989; Kerem et al. Science 1989)

Sur le plan génétique, un gène peut se présenter en plusieurs versions, communément appelé allèle. Les variations de la séquence nucléotidique vont permettre d'identifier les différents allèles d'un même gène (figure 5). Si les 2 allèles d'un gène sont similaires sur la paire de chromosomes homologues, l'individu est homozygote pour cet allèle, lorsqu'ils diffèrent l'individu est hétérozygote.

## ■ Distribution des variants

Nomenclature internationale et universelle  
F508del → c.1521\_1523del, p.Phe508del

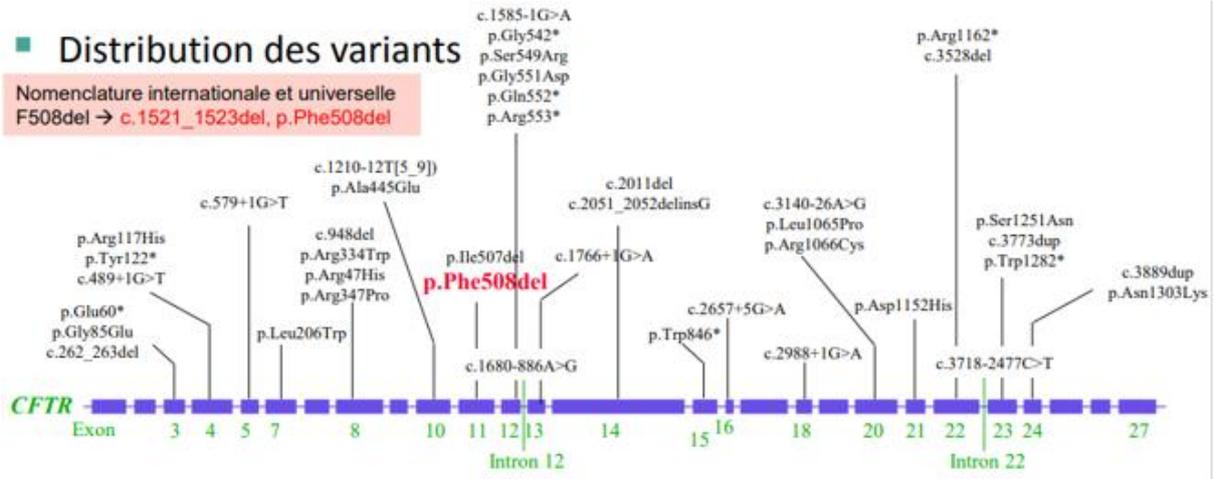


Figure 2 Distribution des variants du gène CFTR

Les allèles complexes sont caractérisés par la présence d'au moins 2 variants au sein d'un même allèle. Ces variations nucléotidiques peuvent influencer la production de la protéine CFTR.

Les allèles comprennent des exons qui sont les précurseurs ARN conservés dans l'ARN après épissage et que l'on retrouve dans l'ARN mature (ARNm) au niveau du cytoplasme.

A contrario, les précurseurs ARN éliminés lors du processus d'épissage sont des introns.

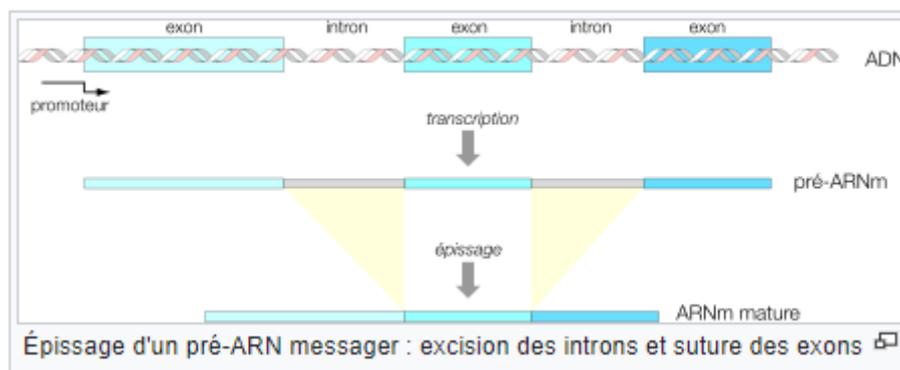


Figure 3 Mécanisme d'épissage (Fardel)

Une séquence *cis* est une séquence d'ADN capable de moduler l'expression d'un gène présent (en général) sur le même chromosome.

La notion de séquence cis s'oppose à celle de facteur *trans* qui désigne quant à elle les facteurs de transcription agissant sur ces séquences cis.

Ce gène code la protéine CFTR, aussi appelée *cystic fibrosis transmembrane regulator*, constituée de 1480 acides aminés. Celle-ci constitue un canal anionique qui est responsable du transport transmembranaire de différentes molécules comme les acides aminés, les peptides, les protéines, anions et les ions (principalement chlorures et bicarbonates).

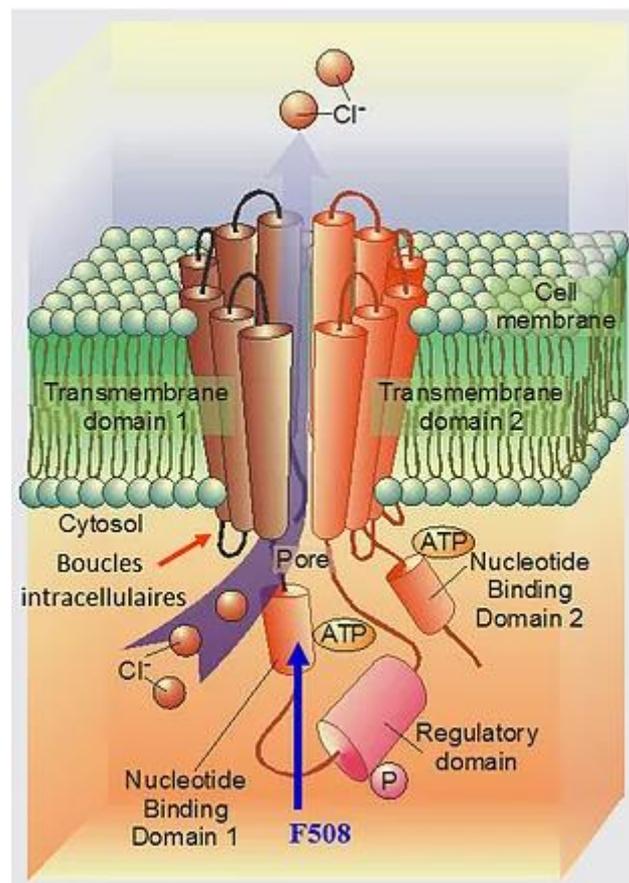


Figure 4 Protéine CFTR (4)

La protéine se trouve au niveau des épithéliums de la muqueuse nasale, de l'arbre trachéo-bronchique, de l'intestin, du pancréas, des canaux biliaires, de l'utérus et des canaux déférents.(5)

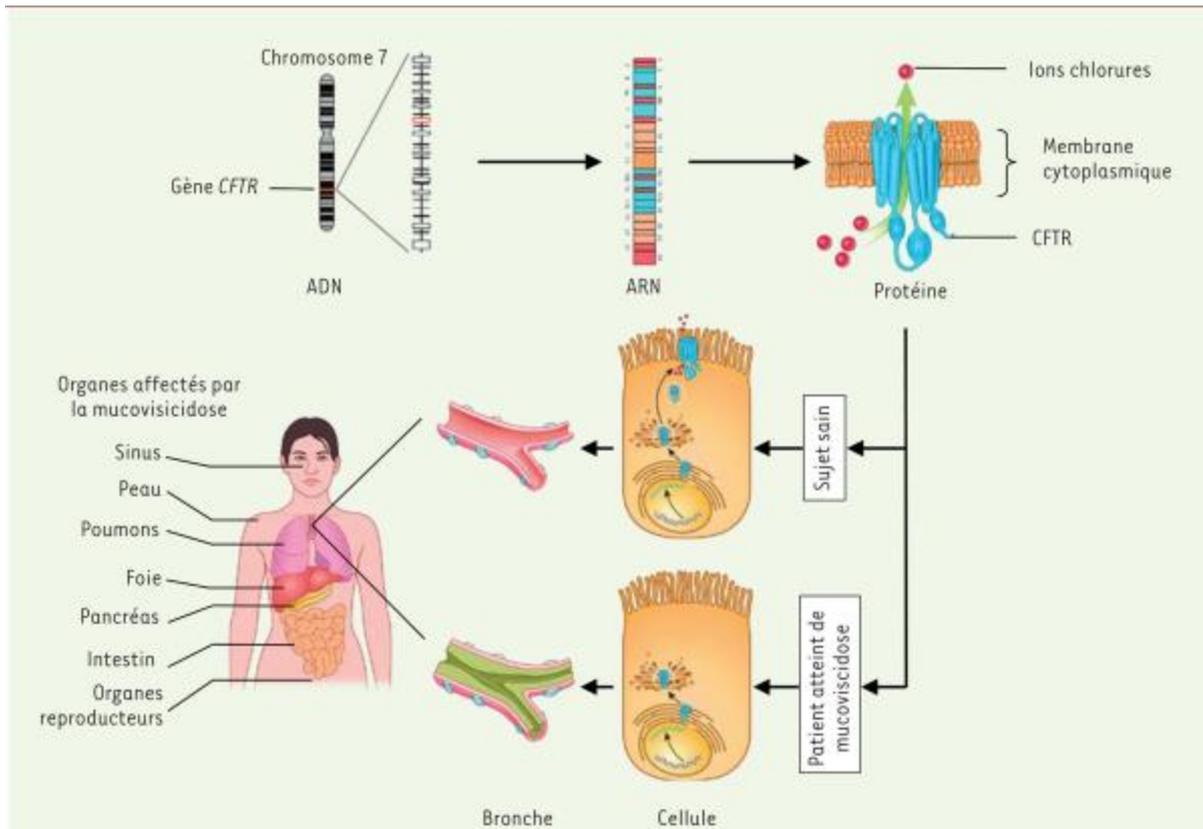


Figure 5 La protéine CFTR, du gène à son expression tissulaire (Bardin P e all 2018)

Son niveau d'expression varie également au sein de ces tissus et peut être modulé au cours du développement.

Cette protéine régule principalement la transport d'ions chlorure (Cl<sup>-</sup>), ce qui induit une augmentation de la réabsorption de sel et d'eau, et par conséquent une diminution du liquide de surface au niveau de l'épithélium.(6) Cette diminution induit un état d'hyperviscosité, qui caractérise le nom de la Mucoviscidose.

Tissu	Expression
Pancréas	90
Vésicule biliaire	57
Colon	44
Rectum	44
Duodénum	38
Glandes salivaires	21
Petit intestin	20
Poumon	8
Appendice	5
Estomac	4
Testicule	3
Trompes de Fallope	3
Endomètre	2
Muscle lisse	2
Prostate	2
Vessie	2
Cortex cérébral	1
Foie	1
Placenta	1
Oesophage	1
Rein	1
Tissu adipeux	1

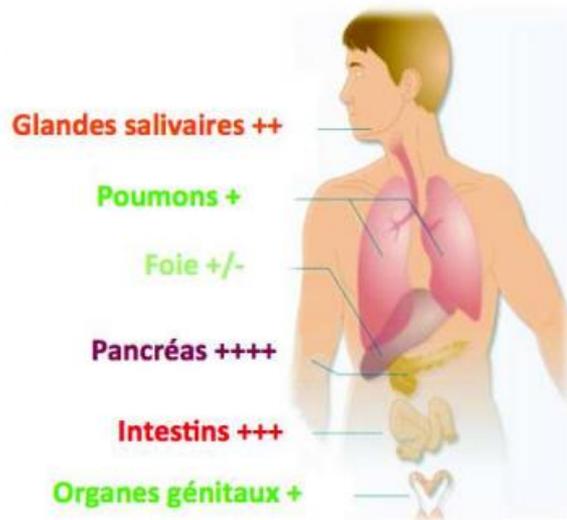


Figure 6 Expression du gène CFTR dans les différents tissus ([www.proteinatlas.org](http://www.proteinatlas.org))

La protéine CFTR appartient à la famille ABC, elle est composée de 5 domaines, un domaine régulateur, 2 domaines transmembranaires (TMD 1 et 2) et 2 domaines cytosoliques de liaison à l'ATP (NBD1 et 2), (cf Figure 4).

Depuis la découverte du gène CFTR en 1989, plus de 2 000 mutations du gène ont été identifiées (7), sachant que la delF508 est la mutation chromosomique la plus fréquemment rencontrée dans la population générale avec une prévalence de 1/45 (8). Les autres mutations ont des fréquences très hétérogènes et variables en fonction de la géographie.

Parmi celles-ci, 412 sont reconnues pour causer la mucoviscidose. Elles sont décrites au sein du Consortium nord-américain couplant les données moléculaires et les données fonctionnelles (9). Cette base regroupe les phénotypes associés aux mutations en utilisant les données cliniques mondiales provenant de registres de patients atteints de mucoviscidose, des essais fonctionnels utilisant des cultures cellulaires et des données démographiques pour

caractériser davantage les variantes de CFTR en quatre catégories. Mais elle n'inclut que les patients atteints de mucoviscidose et non les CFTR-RD (cystic fibrosis related disorder).

En France, une base de données regroupant les génotypes des patients français (10) « CFTR-France" est régulièrement actualisée par le laboratoire de génétique de maladie rare de Montpellier. Elle catégorise les variations causales et non causales de la séquence du gène *CFTR* et les variants non classés (variants de signification inconnue, allèles complexes). Elle intègre également tous les phénotypes associés aux allèles mutants classés CFTR-RD, et réalise une prédiction informatique de la pathogénicité des variants.

Cette base a actuellement recensé 5262 patients, dont 1615 CFTR-RD dont 249 atteints de pancréatite, 176 avec bronchectasie, 968 avec agénésie des canaux déférents, 8 avec une kératodermie palmoplantaire aquagénique, 31 avec rhinosinusite avec ou sans polype nasal, et 183 autres (phénotype non précisé).

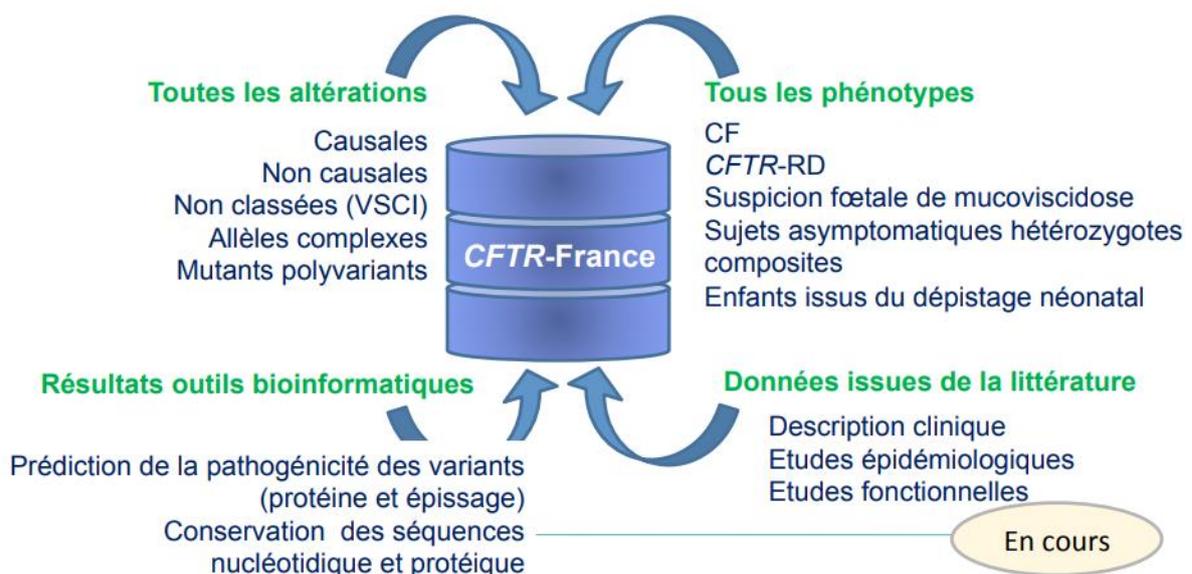


Figure 7 Ensemble des informations de la base CFTR-France(10)

Les variants de CFTR sont classés en fonction du retentissement de la fonction de leur protéine CFTR. Ils sont classés en 6 catégories selon leur retentissement fonctionnel. Les 3 premières classes ont des conséquences cliniques plus sévères que les classes 4, 5 et 6 qui induisent des changements mineurs de la protéine et par conséquent un phénotype moins sévère.(11)

- La classe 1, sont des insertions/délétions, des non-sens générant une protéine tronquée rapidement dégradée ou des variants conduisant prématurément à un codon stop donnant naissance à un ARN messager instable, dégradé par NMD (nonsense-mediated decay). La conséquence de cette classe est l'absence de synthèse de la protéine CFTR, et donc une absence de son expression à la membrane apicale des cellules épithéliales.
- La classe 2, sont des variants affectant le repliement et le trafic de la protéine dans la cellule. La mutation delF508 présente en est un exemple. Cette délétion modifie la structure de la protéine et perturbe sa maturation et l'adressage de CFTR à la membrane.
- La classe 3, sont des variants affectant le contrôle de l'ouverture du canal CFTR. La mutation G551D est la plus fréquente de cette classe. Ces variants sont situés dans les domaines NBD1 et NB2 et perturbent leur liaison à l'ATP, ce qui empêche l'activation du canal CFTR par l'ATP. Ce sont des mutations qualifiées de « mutations fermetures ».
- La classe 4, sont des variant faux-sens situés dans le domaine transmembranaire. Ils <sup>[MR1]</sup> affectent la conductance du canal et diminuent le flux ionique (ex R117H).
- La classe 5, les variants dans le promoteur influencent la transcription, le niveau d'expression de l'ARN messager et diminuent donc la quantité de protéine CFTR disponible à la membrane de la cellule. (exemple du variant 5T)
- La classe 6, les variants affectent le domaine C-terminal de la protéine. Ils <sup>[MR2]</sup> diminuent la stabilité de la protéine qui est alors rapidement dégradée par endocytose.

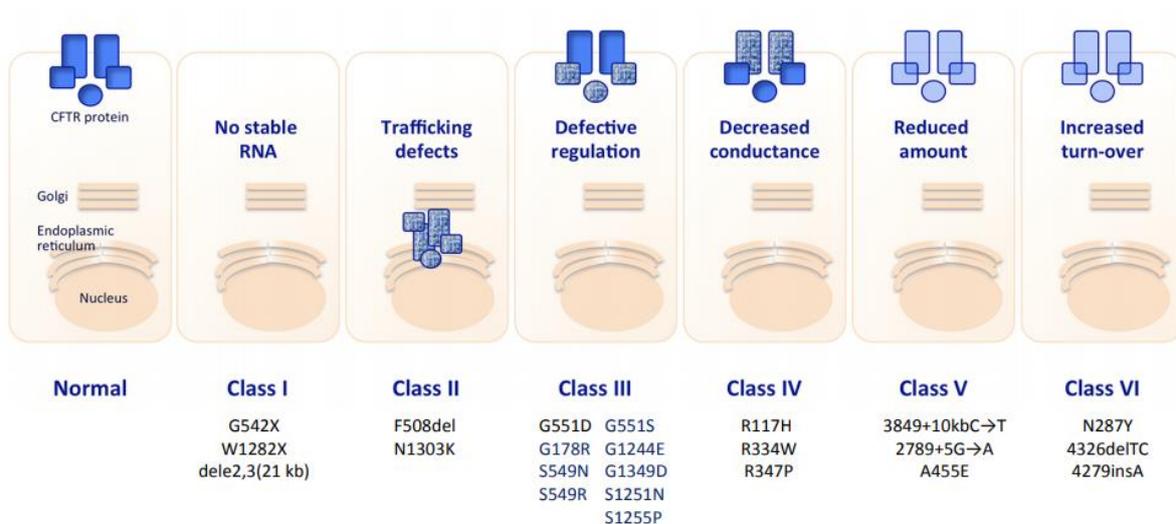


Figure 8 Mutations CFTR, nouvelle classification (congres/JFM2018/I\_Fajac-Les\_nouvelles\_molecules\_en\_developpement.pdf)

Class of mutation I	Class of mutation II	Class of mutation III	Class of mutation IV	Class of mutation V
W1282X	F508del	G551D	D1152H	3849+10kbC>T
W846X	I507del	G1244E	R117H	A445E
R553X	N1303K	S1255P	R117C	2789+5G>A
R1162X	L206W	G1349D	R334W	3120+1G>A
R1066C	G85E	S945L	R347H	
G542X	S549N	G551S	R347P	
E60X		R560T	R352Q	
E585X			S1251N	
711+1G>T				
621+1G>T				
394delTT				
3659delC				
2183AA>G				
1811+1.6kbAG				
1078delT				
1717-1G>A				

Figure 9 Classification des principales mutations de la population française (<https://muco-cftr.fr>)

Actuellement, les répercussions de l'ensemble des mutations de CFTR ne sont pas connues, cette classification est donc peu utilisée pour le diagnostic. (12)

Une autre classification s'appuyant sur le phénotype aide au diagnostic, elle comprend les données épidémiologiques, phénotypiques, fonctionnelles et génétiques. (12)

Elle distingue les mutations « CF » associées à des formes classiques de mucoviscidose (classe A).

Les mutations « CFTR-RD », qui ont un effet plus modéré, elles ne sont pas associées à un phénotype de mucoviscidose (Classe B).<sup>[MR3]</sup>

Les mutations à « large spectre » CF/CFTR-RD, elles sont présentes parmi les patients atteints de mucoviscidose et de formes mono-symptomatiques [MR4](Classe A/B).

Les variations de séquences neutres ou sans impact clinique identifié (Classe C).

Les variations de signification clinique inconnue (Classe D).

La mucoviscidose est donc une maladie héréditaire. Les sujets atteints sont porteurs de 2 mutations, l'une provenant du père et l'autre de la mère. Si les 2 mutations sont similaires, le sujet est homozygote, si celles-ci diffèrent le sujet est dit hétérozygote composite.

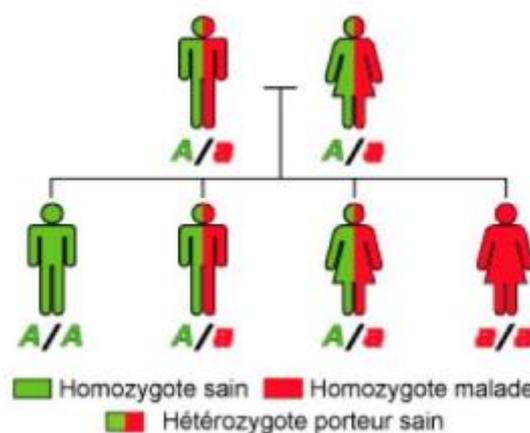


Figure 10 Transmission de la mucoviscidose  
([www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/Ressources/2-AR/AR0.png](http://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/Ressources/2-AR/AR0.png))

## 1- Généralités

La mucoviscidose atteint la fonction exocrine des glandes séreuses et muqueuses. La viscosité ainsi induite provoque des agglomérations visqueuses qui sont à l'origine des manifestations cliniques de la maladie (13).

Hautement évocatrices	Évocatrices mais moins spécifiques
<i>Manifestations digestives</i>	
Iléus méconial Insuffisance pancréatique exocrine chez un enfant	Retard de la croissance staturo-pondérale Hypoprotéinémie Carences en vitamines liposolubles Syndrome d'occlusion intestinale distale Prolapsus rectal Cirrhose biliaire Hypertension portale Lithiase biliaire chez un enfant exempt de troubles hémolytiques Cholangite sclérosante primitive Insuffisance pancréatique exocrine chez un adulte Pancréatite récurrente
<i>Manifestations sinusiennes et pulmonaires</i>	
Infection respiratoire persistante à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoïde Bronchiectasies dans les deux lobes supérieurs Infection respiratoire persistante à <i>Burkholderia cepacia</i> Polypes nasaux chez un enfant	Infections respiratoires persistantes ou récurrentes à <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Achromobacter xylosoxidans</i> ou <i>Haemophilus influenzae</i> Signes radiologiques pulmonaires de bronchiectasies, atélectasie, hyperinflation ou infiltrats persistants Hémoptysie associée à une atteinte respiratoire diffuse non due à une tuberculose ou une vascularite Toux chronique et/ou productive Aspergillose bronchopulmonaire allergique Polypes nasaux chez un adulte Signes radiologiques de pansinusite chronique
<i>Autres</i>	
Alcalose hypochlorémique en l'absence de vomissements Absence bilatérale congénitale des canaux déférents	Hippocratisme digital Ostéopénie/ostéoporose avant l'âge de 40 ans Diabète atypique

Figure 11 Manifestations cliniques évoquant une mucoviscidose ((14)D'après de Boeck e al)

## 2- Atteinte pulmonaire

L'atteinte de la fonction respiratoire, principale comorbidité, conditionne le pronostic. Elle entraîne des bronchectasies et une insuffisance respiratoire. Elle débute habituellement dans l'enfance et évolue progressivement vers l'insuffisance respiratoire terminale. La maladie favorise les bouchons muqueux et les infections bactériennes récidivantes qui finissent par devenir résistantes aux antibiothérapies et colonisent durablement les poumons. Chez les patients avec une atteinte sévère, l'hypoxémie chronique entraîne une hypertension artérielle pulmonaire et une hypertrophie ventriculaire droite.

### 3- Atteinte pancréatique exocrine

L'atteinte pancréatique survient en anténatal pour la majorité des sujets. L'insuffisance pancréatique exocrine se présente par une diarrhée graisseuse et nauséabonde, qui entraîne un défaut d'absorption des graisses et vitamines liposolubles avec pour conséquence une dénutrition, puis un retard staturo-pondéral. Cette insuffisance pancréatique est diagnostiquée par l'existence d'une stéatorrhée (débit lipidique des selles sur 3 jours > 7 grammes) ou par une élastase fécale < 200 ug/g de selles.

Des pancréatites aiguës non biliaires peuvent également survenir par obstruction canalaire. (15) L'altération du canal ionique entraînerait en effet une diminution de la sécrétion pancréatique pauvre en eau et en bicarbonates ce qui provoquerait une précipitation protéique et une obstruction canalaire.

### 4- Atteinte pancréatique endocrine

Depuis l'allongement de la durée de vie des sujets atteints, de nombreuses atteintes survenant tardivement sont prises en compte. Ainsi le diabète lié à la mucoviscidose est maintenant fréquemment observé (50% des patients)(16).

Le diabète lié à la mucoviscidose est distingué du diabète de type 1 et de type 2 du fait de sa présentation clinique différente. Il se manifeste initialement par une intolérance aux hydrates de carbone qui évolue progressivement vers un diabète insulino-dépendant. Le principal mécanisme évoqué est la destruction progressive des cellules  $\beta$  du fait de l'inflammation et de la fibrose provoquée [MR5] par l'obstruction des canaux intra-pancréatiques. Il a été également observé récemment une amélioration voir une disparition du diabète lié à la mucoviscidose après l'introduction d'un traitement modulateur de CFTR (environ 8 mois) (17). Ce délai d'amélioration de fonction évoque un mécanisme plus complexe qu'une simple restauration de la fonction de CFTR.

La protéine CFTR a été identifiée dans les cellules  $\beta$  du pancréas et semble avoir un rôle dans la sécrétion de l'insuline et la gluco-sensibilité.(18) Ainsi le diabète serait également lié au dysfonctionnement de la protéine CFTR au sein des cellules pancréatiques.

	<b>Diabète de la mucoviscidose</b>	<b>Diabète de type 1</b>	<b>Diabète de type 2</b>
<b>Age de début</b>	<b>18 -23</b>	<b>&lt; 20 ans</b>	<b>&gt; 20 ans</b>
<b>Poids</b>	<b>Maigre</b>	<b>Normal</b>	<b>Obèse</b>
<b>Sécrétion d'insuline</b>	<b>↓↓↓</b>	<b>Nulle</b>	<b>↓↓</b>
<b>Insulinosensibilité</b>	<b>Normale ou ↓ ou ↑</b>	<b>Normale ou ↓</b>	<b>↓↓↓</b>
<b>Autoimmunité</b>	<b>Non</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
<b>Amylose</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>Oui</b>
<b>Acido-cétose</b>	<b>Rare</b>	<b>Oui</b>	<b>Rare</b>
<b>Microangiopathie</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>
<b>Macroangiopathie</b>	<b>Non ?</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>

*Figure 12 Caractéristiques du diabète lié à la mucoviscidose(19)*

## 5- Atteinte digestive

L'iléus méconial est un mode de révélation classique de la mucoviscidose. Tout au long de leur vie, nombre de patients souffrent de troubles digestifs. Une partie de ces troubles est la conséquence de l'atteinte pancréatique et du reflux gastro-oesophagien favorisé par la toux chronique (1). Mais le traitement efficace de l'insuffisance pancréatique exocrine par les extraits pancréatiques démasque très fréquemment une constipation sévère chronique. La protéine CFTR est localisée au niveau des épithéliums digestifs et joue un rôle important dans la régulation de la viscosité et du pH des sécrétions intestinales (20). Plusieurs études ont rapporté un retard dans le transit de l'intestin grêle et du côlon chez les patients atteints de mucoviscidose, qui a été attribué à un dysfonctionnement sécrétoire. Récemment il a été montré que les patients atteints de mucoviscidose présentaient également une réduction importante de l'activité contractile et une rétention accrue du contenu de l'intestin grêle (20).

L'atteinte hépatique est caractérisée par une fréquence augmentée de lithiases biliaires, la prévalence de la stéatose est augmentée et évolue progressivement vers la cirrhose biliaire primitive avec hypertension portale et insuffisance hépato-celulaire.

## 6- Diagnostic

Le test à la sueur est un incontournable du diagnostic de la mucoviscidose.

Au niveau des glandes sudoripares, la protéine CFTR réabsorbe une partie des chlorures et du sodium. Chez les sujets atteints, la réabsorption n'est pas optimale et induit des taux élevés de chlorures dans la sueur.(21)

Il consiste à mesurer la concentration d'ions chlorures dans la sueur.(22) Il se déroule en 3 étapes avec une durée d'environ 30 minutes. Progressivement, le test thermique d'hypersudation a laissé la place au test à [MR6] la pilocarpine. La sudation est stimulée par ionotrophèse à la pilocarpine, puis un recueil est effectué et ensuite un dosage des électrolytes recueillis est effectué.



Figure 13 Test de la sueur à la pilocarpine (Nguyen-Khoa Thao, journées mucoviscidose)

Cet examen est très spécifique et sensible et sa valeur prédictive positive est élevée (21). Il existe quelques faux positifs, tous en lien avec des maladies rares. Le site muco-cftr.fr évoque l'hypothyroïdie non traitée, le diabète insipide néphrogénique, la dénutrition, l'insuffisance surrénalienne non traitée, le pseudo-hypoaldostéronisme, la glycogénose, la fucosidose, et la prise de corticoïdes. (<https://muco-cftr.fr/>).

Les valeurs chez un sujet sain sont un taux < 30 mmol/L en chlore ou <50 mmol/L en ions sudoraux.

Le taux en chlore est considéré pathologique lorsqu'il est > 60 mmol/L, après exclusion des situations susceptibles d'entraîner une élévation des chlorures sudoraux (pour toute valeur de conductivité  $\geq$  50 mmol/L Eq NaCl, un dosage en ions chlorures doit être réalisé).

Il convient ensuite de confirmer le premier test par la réalisation d'un second afin d'obtenir un résultat fiable et de confirmer le diagnostic.

Ensuite, une analyse génétique est réalisée afin de rechercher des mutations du gène CFTR (recherche des mutations les plus fréquentes).

La présence de 2 mutations de CFTR connues pour causer la mucoviscidose (mutations CF) permet d'affirmer le diagnostic.

Dans les cas où aucune ou une seule mutation est identifiée, une étude génétique complète du gène CFTR est réalisée. Si aucune mutation n'est alors identifiée, une analyse fonctionnelle peut être réalisée pour étudier en mesurant la différence de potentiel nasal transépithélial.

### III) Pathologies liées au CFTR ou «CFTR-RD »

Les atteintes cliniques typiques de la mucoviscidose peuvent être retrouvées sous des formes modérées parmi les adultes ou ne présenter qu'un seul symptôme (23). Ces formes atténuées sont des pathologies liées au CFTR ou « CFTR-RD » (cystic fibrosis related disease), elles sont associées à un dysfonctionnement du gène CFTR.

Ces formes modérées ou monosymptomatiques sont liées à des mutations moins sévères avec un retentissement fonctionnel moins important. Les atteintes cliniques pulmonaires surviennent plus tardivement à type d'exacerbations bronchiques et/ ou de broncheectasies, associées ou non à une rhinosinusite chronique, une stérilité chez l'homme par agénésie des canaux déférents, des pancréatites aiguës ou la survenue d'une insuffisance pancréatique exocrine. (24)

Ces différentes atteintes semblent également liées à la proportion restante de CFTR fonctionnelle au sein des différents tissus avec une sensibilité différente des organes à cette proportion.(25)

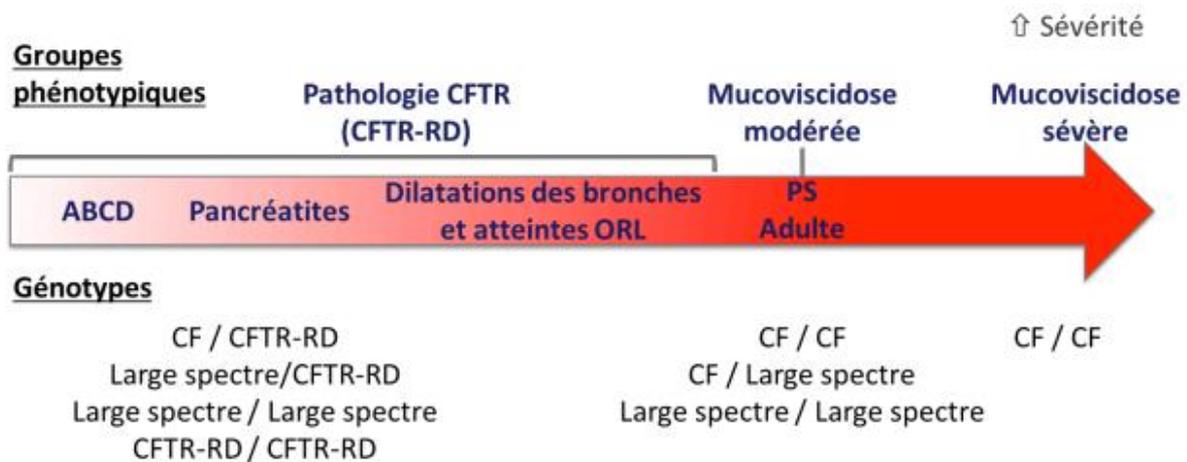


Figure 14 Groupes phénotypiques ([anpgm.fr/media/documents/ANPGM\\_074-v3-CFTR.pdf](http://anpgm.fr/media/documents/ANPGM_074-v3-CFTR.pdf))

Ainsi le diagnostic de CFTR-RD est complexe et prend en compte différents paramètres. Devant des symptômes évocateurs de CFTR-RD, un test de la sueur est réalisé, si celui-ci est intermédiaire, il est de nouveau effectué. Puis une recherche des mutations CF les plus fréquentes est effectuée et si celle-ci est négative, une recherche de mutation rare est réalisée. Des explorations fonctionnelles complémentaires sont effectuées en fonction des résultats.

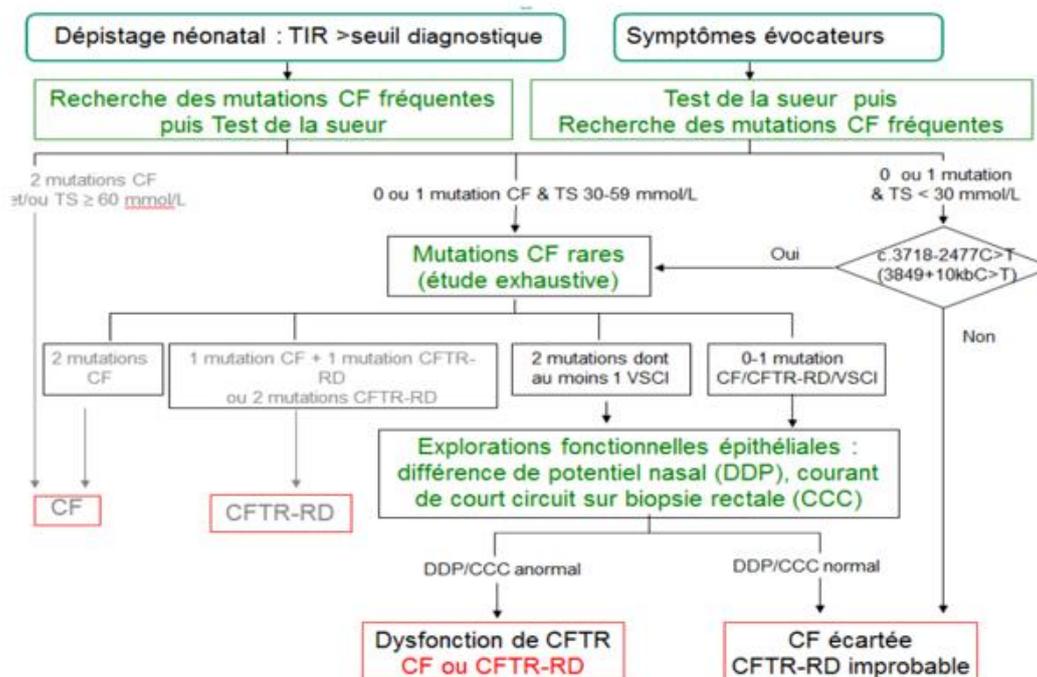


Figure 15 stratégie diagnostic CFTR-RD et CF (centre de référence Mucoviscidose de Lyon-juillet 2017)

## a) Spécificités

La pancréatite aiguë récurrente et la pancréatite chronique due à un dysfonctionnement du CFTR peuvent être indiscernables de la pancréatite aiguë récurrente idiopathique dans sa présentation clinique initiale.

Le rôle de CFTR dans les atteintes pancréatiques est démontré depuis longtemps.

Aussi la pancréatite aiguë survient chez 2 % des sujets atteints de mucoviscidose qui développent par la suite une pancréatite chronique (26). Bien que l'atteinte pancréatique survienne dans la majorité des cas après l'atteinte pulmonaire, il existe de rares cas où elle est le précurseur du diagnostic de mucoviscidose. Il a donc été suspecté que la survenue tardive de pancréatite pouvait être annonciateur de mutations hétérozygotes de CFTR.

En 1998, Cohn e al (27) ont analysé la prévalence de CFTR chez 27 patients avec antécédents de pancréatites idiopathiques et indemnes d'atteinte pulmonaire. Parmi ceux-ci 10 étaient porteurs a minima d'une mutation CFTR. La prévalence d'une seule mutation CFTR était 11 fois supérieure à celle attendue et 80 fois pour les sujets hétérozygotes composites. Parmi ceux-ci, 23 patients étaient hétérozygotes composites et avaient un phénotype de pancréatique chronique et d'agénésie des canaux déférents. Ils avaient la particularité de présenter un test de la sueur normal mais le potentiel de différence nasal (DPN) objectivait une anomalie du transport des ions médiés [MR8] par le canal CFTR. Ils concluaient donc que certains génotypes anormaux de CFTR induisaient une atteinte des épithéliums de différents organes et conseillaient parmi les patients présentant une pancréatite, de rechercher une absence des canaux déférents ou une sinusite chronique.

Frulloni e al(28) ont ainsi étudié la prévalence de variants de CFTR chez 45 patients avec antécédents de pancréatite chronique et 54 présentant des pancréatites aiguës. 3 patients présentaient une mucoviscidose et 11 présentaient un variant de CFTR. La prévalence des pancréatites aiguës était 2 fois supérieure à celle de la population et celle de l'insuffisance pancréatique exocrine à 4. Les patients présentaient pour la plupart des pancréatites aiguës récurrentes puis une pancréatite chronique.

Une étude de 2011, avec des patients atteints de mucoviscidose a montré un risque accru de pancréatite chez les porteurs de variations de mutations légères de CFTR par rapport à ceux portant des mutations sévères.(29) Elle suggérait qu'une persistance de la fonction pancréatique était nécessaire à la survenue d'une pancréatite aiguë.

Les variants sévères de CFTR sont associés à une insuffisance pancréatique précoce et à une maladie respiratoire sévère (30), les génotypes présentant une ou plusieurs mutations résiduelles de la fonction CFTR, comme le CFTR R117H, peuvent initialement présenter une fonction respiratoire préservée et des épisodes de pancréatite aiguë récurrente sans insuffisance exocrine (29).

La prise en charge de ces pancréatites ne diffère pas de celles des pancréatites idiopathiques, mais les patients peuvent ensuite présenter une insuffisance pancréatique et certains développent d'autres maladies associées au CFTR ou à un phénotype de mucoviscidose tardive.

## b) Piste de recherche

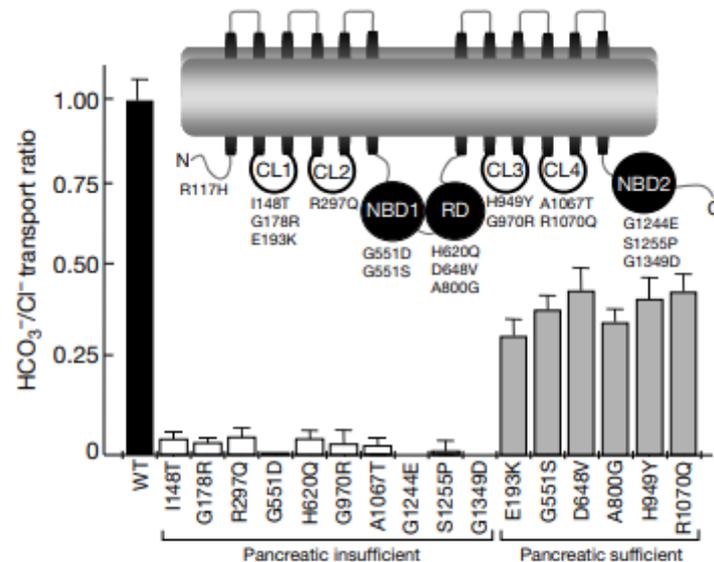
La mucoviscidose est diagnostiquée parmi les patients présentant une activité CFTR altérée, mais quelques patients présentant un phénotype de mucoviscidose n'ont pas de perturbation du transport du chlore. Cette présentation émet l'hypothèse que d'autres processus CFTR-dépendant sont intriqués.

CFTR régule le transport de différentes molécules(31), notamment le co-transport du chlore et du bicarbonate(32). Son rôle dans le transport de  $\text{HCO}_3^-$  en transmembranaire (33) a été mis en évidence dans les années 1990.

Les tissus sains sécrètent habituellement des fluides alcalins, tandis que ceux atteints par CFTR sécrètent des fluides acides. (34) Les bicarbonates et le pH influencent la viscosité du mucus et la protection contre les bactéries(35).

Dans l'étude de Choi et al(36), le transport du bicarbonate chez les patients présentant des mutations CFTR avec activité de transport du chlore conservée a été examiné. Ils ont ainsi

démonstré que le canal CFTR des patients atteints de mucoviscidose avec insuffisance pancréatique ne prend pas en charge le transport du HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> et ceux associés à de la suffisance pancréatique montre un transport du CFTR réduit (cf figure 16).



**Figure 3** The HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>:Cl<sup>-</sup> transport ratio of CFTR mutants associated with CF. The HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>:Cl<sup>-</sup> transport ratios were calculated from the averaged rates summarized in Table 1 of the Supplementary Information. The ratio measured in wild-type CFTR was set to 1. Inset illustrates the different cytoplasmic domains of CFTR. CL1, cytoplasmic loop 1; CL2, cytoplasmic loop 2; NBD1, nucleotide-binding domain 1; RD, regulatory domain; CL3, cytoplasmic loop 3; CL4, cytoplasmic loop 4; NBD2, nucleotide-binding domain 2.

*Figure 16 Ratio sécrétion HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/Cl<sup>-</sup> en fonction des mutations CFTR(36)*

Ils ont ainsi étudié les mutations I148T, G178R, A1067T, G1244E, S1255P and G1349D ne rapportant pas d'anomalies de transport du chlorure mais qui sont associées à un phénotype de mucoviscidose avec insuffisance pancréatique. Parmi ces variants, la perturbation du transport des bicarbonates seule serait suffisante pour entrainer une insuffisance pancréatique.

Ainsi l'étude de LaRusch e all (37) a observé que le variant CFTR R75Q est fréquemment associé aux pancréatites chroniques lorsqu'il est associé à d'autres variants CFTR ou à la mutation N43S de SPINK1. Il a été montré que sous stimulation, sa perméabilité au chlore est normale mais que celle aux bicarbonates est interrompue.

Ils ont sélectionné d'autres variants connus pour avoir une prévalence majorée de pancréatite chronique. Les 9 variants révélés étaient R74Q, R75Q, R117H, R170H, L967S, L997F, D112H,

S1235R et D1270N. Ces variants étaient également associés significativement à des dysfonctionnements des sinus et des canaux déférents.

Une piste de recherche se porte actuellement sur la fonction de transport du bicarbonate du canal CFTR et son implication dans la survenue de pancréatites.

#### IV) Objectifs de la recherche :

L'objectif principal de ce travail était de décrire les caractéristiques phénotypiques et génotypiques des patients du CHU de Lille atteints ou suspects d'être atteints d'une CFTR-RD.

Son objectif secondaire était de proposer une stratégie qui permette aux médecins traitants, gastroentérologues et diabétologues d'améliorer la reconnaissance de ces patients et par conséquent leur prise en charge.

##### a) Type d'étude

Nous avons mené une étude de cohorte de malades, descriptive, rétrospective, observationnelle et monocentrique. Les données étaient collectées chez les sujets n'ayant pas émis d'opposition à l'étude de données cliniques anonymisées à des fins de recherche. Les informations ont été recueillies par le même investigateur à l'aide d'un tableur réalisé Excel (Microsoft Office, version 2020). Les données ont été anonymisées et la base a été gelée avant de procéder à l'analyse statistique des données.

##### b) Cadre réglementaire

Ces tests de la sueur étaient réalisés lors d'une hospitalisation de journée en service de Pneumologie ou en consultation d'exploration fonctionnelle.

Les responsables et professionnels médicaux de Pneumologie ont été contactés et leur accord de principe a été obtenu pour la consultation des données des tests de la sueur. Une déclaration auprès de la CNIL a été effectuée.

## 1) Patients

Une extraction nominative des patients au profil correspondant a été effectuée au cours de consultations de Nutrition au CHU de Lille et tenue dans un registre de 2009 à 2019. Les patients ont été sélectionnés selon leurs caractéristiques phénotypiques, s'ils présentaient des troubles digestifs à type d'insuffisance pancréatique exocrine et/ou un ou plusieurs épisodes de pancréatite et/ou d'un diabète, ils étaient retenus si le test de la sueur était positif ou intermédiaire (seuil  $\geq 50$  mmol/L).

Nous avons également procédé à une extraction nominative des patients présentant des tests de la sueur  $\geq 50$  mmol/L réalisés de 2002 à 2019 par le service d'explorations fonctionnelles de Pneumologie du CHU de Lille. Puis la sélection des patients a été effectuée sur les mêmes critères phénotypiques que les patients suivis en Nutrition.

### a) Critères d'inclusion

- Test de la sueur  $\geq 50$  mmol/L.
- Prescription de ce test émanant d'un des services du CHU de Lille.
- Présenter un phénotype d'atteinte pancréatique : pancréatite aiguë et/ou insuffisance pancréatique exocrine et/ou diabète.

### b) Critères d'exclusion :

- Patients homozygotes pour la mutation delF508.
- Pancréatopathie faisant évoquer une autre étiologie (maladie de Crohn, acromégalie, autres pancréatites d'origine génétique, iatrogène...

## 2) Recueil des données

Les informations cliniques ont été recherchées dans le dossier médical informatisé (courriers médicaux) du logiciel SILLAGE. Les informations non mentionnées dans les courriers ont été considérées comme des données manquantes.

### 1. Données cliniques globales

- Paramètres anthropométriques : âge, sexe, poids, taille, IMC
- Anamnèse :
  - Antécédents digestifs (pancréatite aiguë, insuffisance pancréatique exocrine, gastroparésie, diarrhées, constipation)
  - Antécédents endocrinologiques (diabète)
  - Antécédents hépatiques (stéatose, fibrose ou cirrhose)
  - Antécédents d'atteinte ORL
  - Antécédents d'atteinte pulmonaire
  - Antécédents d'agénésie des canaux déférents
  - Habitus : alcoolisme ou tabagisme, leur quantification.

### 2. Atteinte pancréatique

- Antécédents de pancréatite aiguë, sa gravité basée sur le score de Balthazar.
- Si la pancréatite aiguë s'est compliquée d'un syndrome de grêle court.
- Insuffisance pancréatique exocrine évoquée dans les dossiers ou si présence d'une élastase fécale <200 ug/g.
- Stéatorrhée (débit lipidique des selles sur 3 jours > 7g)
- Insuffisance pancréatique exocrine dans les suites de la pancréatite.
- Elastase fécale normale ou diminuée : normale si >200 ug/g.
- Si introduction d'un traitement par extraits pancréatiques (ferments digestifs comprenant amylase, protéase et lipase).
- Si amélioration des troubles digestifs après extraits pancréatiques.
- Si antécédent d'éthylisme et sa quantification en nombre de verres journaliers au moment du diagnostic de pancréatopathie.
- Si réalisation d'un scanner abdominal et si présence d'anomalies : atrophie pancréatique, pancreas divisum, sténose du wirsung, dilatation du wirsung, calcifications.

### 3. Atteinte hépatique

Pour l'atteinte hépatique, les items suivants ont été recherchés dans les courriers médicaux :

- Stéatose hépatique
- Fibrose hépatique et l'âge de survenue.
- Cirrhose hépatique et l'âge de survenue.

### 4. Atteinte pulmonaire

Pour l'atteinte pulmonaire, les items suivants ont été recherchés dans les courriers médicaux :

- Bronchectasies
- Exacerbations bronchiques
- Si réalisation d'une EFR, l'âge de réalisation et ses caractéristiques (VEMS, CVF, DLCO).
- Présence d'un trouble ventilatoire obstructif ou restrictif.
- Antécédent de tabagisme, actif ou non, estimation en paquets-années.

### 5. Atteinte ORL

Pour l'atteinte ORL, les items suivants ont été recherchés dans les courriers médicaux :

- Antécédent de sinusite récidivante
- D'obstruction nasale chronique
- De rhinite chronique
- D'otites moyennes aiguës récidivantes
- D'hypoacousie de perception

### 6. Ostéoporose

Pour l'atteinte osseuse, les items suivants ont été recherchés dans les courriers médicaux :

- Si réalisation d'une ostéodensitométrie.
- Age de réalisation.
- Ses caractéristiques, normale, ostéopénie, ostéoporose.

### 7. Focus sur l'atteinte testiculaire

- Si antécédent d'agénésie des canaux déférents bilatérale

## 8. Statut nutritionnel

Il a été recherché dans les dossiers l'état nutritionnel du sujet lors de la réalisation du test de la sueur. Cette évaluation a été basée sur les données anthropométriques et la recommandation de 2019 de la HAS.

- Absence de dénutrition.
- Présence d'une dénutrition modérée.
- Présence d'une dénutrition sévère.
- Si prise pondérale après introduction d'extraits pancréatiques.

## 9. Biologie

- Taux du test de la sueur pour une valeur  $\geq 50$  mmol/L sur un des 2 tests (si 2 tests de la sueur à la pilocarpine réalisés).
- Recueil du résultat du 1<sup>er</sup> test du test de la sueur, du 2<sup>nd</sup> test de la sueur à la pilocarpine.
- L'année de réalisation du test de la sueur.
- Dosage d'élastase fécale, si normale ou diminuée.

## 10. Génétique

Pour les données génétiques, les items suivants ont été recherchés :

- Si mutation CFTR recherchée ou non.
- Si mutation CFTR détectée ou non.
- Type de mutation.
- Le statut hétérozygote simple, hétérozygote composite.
- L'année de recherche génétique.

Un laboratoire a contribué à l'analyse génétique des sujets : Laboratoire de biologie pathologie génétique (CHRU de Lille).

### 3) Analyse statistique des données

Les variables qualitatives sont exprimées en effectif (n) et en pourcentage. Compte de tenu de la faible taille de l'échantillon, les variables quantitatives sont exprimées en médiane [Q1-Q3].

Un test de Wilcoxon pour valeurs appariées a été utilisé afin de vérifier l'absence de divergence des résultats entre les 2 tests de la sueur réalisés chez un même sujet.

Un test de Mann-Whitney a été utilisé pour rechercher une association entre le résultat du test de la sueur et : l'âge binarisé sur la médiane ; la survenue d'une pancréatite aiguë.

Un test exact de Fisher a été utilisé pour évaluer une association entre la survenue d'une pancréatite aiguë et la présence d'un pancreas divisum.

Les analyses ont été réalisées au seuil de significativité de 5% ( $p < 0.05$ ) en utilisant le logiciel IBM SPSS version 19.0.

## V) RESULTATS

### 1) Sélection de la population

A partir des 270 tests de la sueurs  $\geq 50$  mmol/L réalisés au sein du service d'explorations fonctionnelles du CHU de Lille depuis 2002, on dénombrait 13 patients identifiés par la consultation de Nutrition et 13 patients issus du registre des tests de la sueur répondant aux critères de sélection soit 26 sujets au total.

Parmi ces 26 sujets, 17 étaient hétérozygotes, 6 n'avaient aucune mutation identifiée et 3 n'avaient bénéficié d'aucune recherche de mutation du gène CFTR.

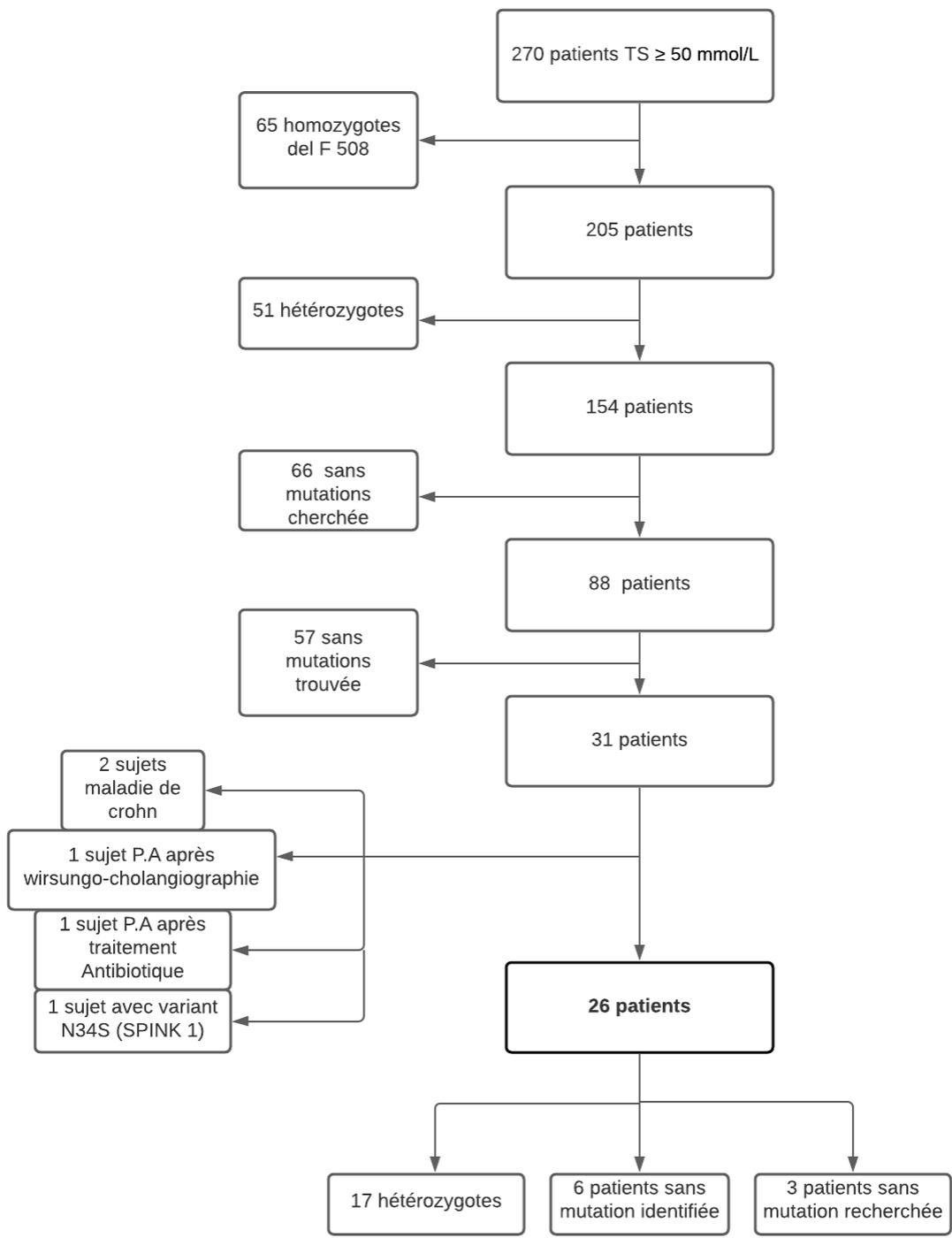


Figure 17 Flow chart de la cohorte

## 2) Analyse descriptive de la cohorte

### a) Caractéristiques générales

L'âge moyen des 26 patients était de 51 ans (21-85ans), 8 femmes et 18 hommes. Il existait un antécédent [MR9]de pancréatite aiguë chez 17 (65%) patients et d'insuffisance pancréatique exocrine chez 20 (77%) patients et le diabète chez 10 (38%) des patients. Les caractéristiques générales de cette population sont détaillées dans le tableau 1.

Tableau 1 Caractéristiques générales de la population

Paramètres	Total	Patients
Age (années), médiane [Q1-Q3]	26	51 [21-85]
Sexe	26	
Féminin, n (%)		8 (31%)
Masculin, n (%)		18 (69%)
Taille (cm), médiane [Q1-Q3]	26	174 [165-178]
Poids (kg), médiane [Q1-Q3]	26	60 [53-74]
IMC, médiane [Q1-Q3]	26	21 [18,6-24,5]
Test de la sueur, n	26	
Age de réalisation (années), médiane [Q1-Q3]	26	45 [29-62]
TS n°1 (mmol/L), médiane [Q1-Q3]	26	67 [53-90]
TS n°2 (mmol/L), médiane [Q1-Q3]	17	66 [49-83]
Plus élevé des deux Test, médiane [Q1-Q3]	17	70 [54-90]
Pancréatopathie	26	
Pancréatite aiguë, n (%)	17	17 (65%)
IPE, n (%)		20 (77%)
Diabète, n (%)		10 (38,4%)

<b>Douleurs abdominales PP, n (%)</b>	26	12 (46%)
<b>Atteinte hépatique, n (%)</b>		14 (54%)
<b>Atteinte ORL, n (%)</b>		14 (54%)
<b>Atteinte pulmonaire, n (%)</b>		13 (50%)
<b>Atteinte gonadique, n (%)</b>		4 (15,38%)
<b>Atteinte osseuse, n (%)</b>	18	5 (27%)
<b>Etat nutritionnel (anthropométrique)</b>	26	
<b>Absence de dénutrition, n (%)</b>		21 (80%)
<b>Dénutrition modérée, n (%)</b>		4 (15,3%)
<b>Dénutrition sévère, n (%)</b>		1 (3,8%)
<b>Génétique, n (%)</b>	26	
<b>Hétérozygote composite</b>		10 (38%)
<b>Hétérozygote simple</b>		7 (27%)
<b>Pas de mutation</b>		6 (23%)
<b>Mutation non cherchée</b>		3 (12%)

TS, Test de la sueur ; IPE, insuffisance pancréatique exocrine ; ORL, oto-rhino-laryngée ; PP, post-prandiale

### b) Test de la sueur

Seuls 17 patients ont bénéficié de 2 tests de la sueur. Le taux médian de chlore du test de la sueur le plus élevé était de 70 [54-90]. [MR10] Il n'y avait pas de différence entre les résultats du 1<sup>er</sup> test et du 2<sup>d</sup> test. Ni l'âge supérieur à 51 ans (médiane), ni la survenue d'une pancréatite n'avaient d'influence sur le résultat du test de la sueur.

Tableau 2 Caractéristiques des tests de la sueur

	<b>n</b>	<b>Médiane</b>	<b>Q1-Q3</b>
<b>TS N°1 (mmol/L)</b>	26	67	53-90
<b>TS N°2 (mmol/L)</b>	17	66	49-83
<b>Plus élevé des 2 TS (mmol/L)</b>	26	70	54-90

TS, Test de la sueur ;

## A) Atteinte pancréatique :

### a- Pancréatite aiguë

L'âge médian de survenue de la 1<sup>ère</sup> pancréatite aiguë est de 38 ans [31-44 ans]<sup>[MR11]</sup>. 65% des patients ont une pancréatite aiguë, dont 59% sont un stade E (sévère). Parmi les 17 patients, un variant de CFTR était identifié chez 11 d'entre eux (tableau 3). En facteur de risque, un patient présentait un antécédent d'éthylisme chronique.

Au niveau des tests de la sueur, 7 patients présentaient des tests de la sueur intermédiaires et 10 des tests positifs.

8 patients ont présenté une insuffisance pancréatique exocrine après la pancréatite aiguë et sur le plan endocrinien, 4 ont présenté un diabète et 3 un syndrome de grêle court.

Tableau 3 Pancréatite aiguë

	<b>n=17</b>
<b>Age, Années, médiane [Q1-Q3]</b>	38 [31-44]
<b>Stade de pancréatite aiguë</b>	
A, n(%)	4 (24%)
B, n(%)	1 (6%)
C, n(%)	1 (6%)
E, n(%)	10 (59%)
Non renseigné	1 (6%)
<b>IPE, n(%)</b>	8 (47%)
<b>Diabète secondaire à la pancréatite</b>	4 (23%)
<b>Syndrome du grêle court, n (%)</b>	3 (17,6%)
<b>Génétique</b>	
Hétérozygote composite, n (%)	7 (41%)
Hétérozygote simple, n (%)	4 (23,5%)
Pas de mutation, n (%)	4 (23,5%)
Pas de recherche génétique, n(%)	2 (11,7%)
<b>Délai PA – TS (années), [Q1-Q3]</b>	8 [1-27]

PA, pancréatite aiguë, TS, test de la sueur

Parmi ces 17 patients, 4 patients étaient hétérozygotes simples dont un avec un allèle complexe, 7 patients étaient hétérozygotes composites et 4 patients n'avaient pas de mutations identifiées. 1 patient présentait un génotype pouvant causer une mucoviscidose (del508/C2657+5G>A), il se caractérisait par une survenue plus précoce de la pancréatite aiguë (22 ans).

Le délai médian entre la survenue de la pancréatite et la réalisation du test de la sueur était de 8 ans.

Le résultat d'un scanner abdominal était disponible chez 21 des 26 patients. Nous avons pu récolter ces données sur le logiciel PACS du CHU de Lille. Parmi ceux-ci, 13 patients présentaient des anomalies pancréatiques.

Les résultats n'étaient pas tous contemporains de la pancréatite aiguë du fait de la prise en charge de celle-ci au sein d'hôpitaux périphériques pour certains patients mais ces résultats peuvent refléter d'une malformation pancréatique préexistante ou d'une souffrance pancréatique chronique.

*Tableau 4 Scanner abdominal et anomalies*

	<b>Effectif</b>	<b>%</b>
<b>Scanner abdominal</b>	21	80%
<b>Anomalies pancréas</b>	13	50%
<b>Atrophie pancréas</b>	8	30,7%
<b>Dilatation de Wirsung</b>	6	23%
<b>Calcifications pancréatiques</b>	5	19,2%
<b>Pancreas divisum</b>	4	15,3%
<b>Sténose du Wirsung</b>	2	7,6%

Parmi les patients avec antécédent de pancréatite aiguë, 3 patients présentaient un pancréas divisum, 4 une atrophie, 2 des calcifications, 2 des sténoses du canal de Wirsung et 4 des dilatations du Wirsung, 7 ne présentaient pas d'anomalies pancréatiques.

Nous avons effectué un test exact de Fisher afin d'étudier une association entre la survenue d'une pancréatite aiguë et la présence d'un pancréas divisum ( $p < 0,05$ ). Il n'y avait pas d'association significative entre ces 2 facteurs. ( $p=1$ )

## b- Insuffisance pancréatique exocrine

Dans la cohorte, 20 patients présentaient une insuffisance pancréatique exocrine, dont 9 n'avaient pas d'antécédent de pancréatite aiguë.

Parmi ces 9 patients, l'âge médian de réalisation d'un test de la sueur était de 45 ans et sa médiane de 82 mmol/L. 7 patients présentaient des anomalies au scanner, majoritairement une atrophie du pancréas.

Parmi ceux-ci, 4 étaient hétérozygotes composites et à minima un variant CF (causant la mucoviscidose) était présent chez 3 d'entre eux. Parmi les 2 hétérozygotes simples, un variant CF et un CFTR-RD étaient retrouvés.

Au niveau des signes fonctionnels, 4 d'entre eux présentaient des douleurs abdominales post-prandiales.

Tableau 5 Caractéristiques des IPE sans pancréatites

	<b>n</b>	<b>Effectif</b>	<b>%</b>
<b>IPE</b>	<b>20</b>		
<b>Pancréatite aiguë</b>		11	55%
<b>IPE sans pancréatite</b>		9	45%
<b>Génétique</b>			
<b>Hétérozygote composite</b>		4	44%
delF508/p.val552Ile			
L967S-TG11T5/TG12T5			
394delTT/TG13T5			
G542X/2183AA>G			
<b>Hétérozygote simple</b>		2	22%
R117H-T7			
394delTT			
<b>Pas de mutation</b>		1	11%
<b>Mutation non cherchée</b>		2	22%
<b>Douleurs abdominales PP</b>		4	44%
<b>Elastase fécale</b>	9		
<b>Elastase fécale diminuée</b>		6	
<b>Elastase fécale normale, taux</b>		1 (302ug/g)	
<b>ug/g</b>			
<b>Elastase fécale NC</b>		2	
<b>Anomalies scanner</b>	7		
<b>Atrophie pancréas</b>		4	
<b>Pancréas divisum</b>		1	
<b>Dilatation du Wirsung</b>		3	
<b>Calcifications pancréatiques</b>		2	

IPE, insuffisance pancréatique exocrine, PP, post-prandiale

L'ensemble des patients présentaient une symptomatologie franche de troubles digestifs. Le principal était la diarrhée (77%) et les autres relevés la constipation, ou l'alternance diarrhée-constipation et également pour certain une gastroparésie (2 patients, dont un diabétique).<sup>[MR12]</sup>

L'amélioration des diarrhées après administration d'extraits pancréatiques était obtenue pour tous les patients et 75% d'entre eux ont présenté une prise pondérale.

*Tableau 6 Caractéristiques des troubles digestifs*

	<b>Effectif</b>	<b>%</b>	
<b>Diarrhées</b>	20	77%	
<b>Constipation</b>	7	27%	
<b>Alternance diarrhées-constipation</b>	5	19%	
<b>Gastroparésie</b>	2	8%	
<b>Introduction d'extraits pancréatique</b>	20	77%	
<b>Après extraits</b>	Amélioration des diarrhées	20	100%
	Prise de poids	15	75%

### c- Diabète

L'âge moyen de survenue de diabète est de 43 ans avec une variation de survenue entre 29 ans et 57 ans. 10 patients avaient au moins un type de diabète.

40% des diabètes sont secondaires à la pancréatite, 60% secondaires à l'IPE, 20% précèdent la pancréatopathie, 60% sont insulino-requérants, 40% sont non insulino-requérants.

*Tableau 7 Caractéristiques du diabète*

	<b>n</b>
<b>Diabète, n</b>	10
<b>Diabète secondaire à la pancréatite, n (%)</b>	4 (40%)
<b>Diabète insulino-requérant, n (%)</b>	6 (60%)
<b>Diabète non insulino-requérant, n (%)</b>	4 (40%)
<b>Diabète secondaire à l'IPE, n (%)</b>	6 (60%)
<b>Diabète précédant la pancréatopathie, n (%)</b>	2 (20%)
<b>IMC, médiane [Q1-Q3]</b>	22,5 [18,4-26,8]
<b>Age du diagnostic du diabète, médiane [Q1-Q3]</b>	42,6 [38-50]

## B) Atteinte hépatique

Plus de 50% des patients présentaient une atteinte hépatique, avec majoritairement la présence d'une stéatose hépatique (10 patients), d'une fibrose (6 patients), dont 4 ont évolué en cirrhose.

L'âge moyen de survenue de la fibrose hépatique est de 59 ans avec une variation entre 39 ans et 77 ans, alors que l'âge moyen de la survenue de la cirrhose hépatique est de 59 ans avec une variation entre 44 ans et 68 ans.

*Tableau 8 Caractéristiques de l'atteinte hépatique*

	<b>Total</b>
<b>Atteinte hépatique, n (%)</b>	14 (54%)
<b>Stéatose hépatique, n(%)</b>	10 (71%)
<b>Fibrose hépatique, n(%)</b>	6 (43%)
<b>Age, années, médiane [Q1-Q3]</b>	59 [39-77]
<b>Cirrhose hépatique, n(%)</b>	4 (29%)
<b>Age, années, médiane [Q1-Q3]</b>	59 [44-68]

## C) Atteinte ORL

14 des patients étudiés ont une atteinte ORL. 46% ont une rhinite chronique, 38% ont une obstruction nasale, 19% ont des otites dans l'enfance, 12% ont une hypoacousie perception, 8% ont une otite chronique et un cas une sinusite.

*Tableau 9 Atteinte ORL*

<b>Atteinte ORL</b>	<b>Effectif (n = 14)</b>	<b>%</b>
<b>Rhinite chronique</b>	12	86%
<b>Obstruction nasale</b>	10	71%
<b>Otites dans l'enfance</b>	5	36%
<b>Hypoacousie perception</b>	3	21%
<b>Otite chronique</b>	2	14%
<b>Sinusite</b>	1	7%

#### D) Atteinte pulmonaire

13 patients présentaient des exacerbations chroniques et parmi eux 5 patients avaient des bronchectasies diffuses.

18 patients ont bénéficié d'une EFR au cours de leur suivi, nous avons relevé les valeurs de la 1<sup>ère</sup> EFR réalisée et l'âge de réalisation.

L'âge au 1<sup>er</sup> EFR varie entre 18 ans et 78 ans avec une moyenne de l'ordre de 42 ans.

Le VEMS varie entre 48 et 117 avec une moyenne de l'ordre de 85.

Le CVF varie entre 22 et 133 avec une moyenne de l'ordre de 90 et le DLCO varie entre 44 et 108 avec une moyenne de l'ordre de 81.

Après analyse des EFR, 23% des patients ont un trouble ventilatoire obstructif et 8% ont un trouble ventilatoire restrictif.

Comme facteur de risque, nous avons relevé les données de la consommation tabagique lors de la réalisation de l'EFR : 31% des cas avaient un tabagisme actif et 23% un tabagisme sevré.

Tableau 10 Atteinte respiratoire

	Effectif	%
<b>Atteinte pulmonaire</b>	13	50%
<b>Exacerbation bronchique</b>	13	50%
<b>Dilatation des bronches</b>	5	19%
<b>Tabagisme actif</b>	8	31%
<b>          sevré</b>	6	23%
<b>1<sup>er</sup> EFR : VEMS théorique, médiane [Q1-Q3]</b>	85[48-117]	
<b>CVF, médiane [Q1-Q3]</b>	90 [22-133]	
<b>DLCO théorique, médiane [Q1-Q3]</b>	81[44-108]	
<b>Age 1<sup>er</sup> EFR, médiane [Q1-Q3]</b>	42[18-78]	

VEMS, Volume expiratoire maximal seconde ; CVF, Capacité vitale forcée ; DLCO, capacité de diffusion du monoxyde de carbone

## E) Atteinte des canaux déférents

4 patients présentaient une agénésie des canaux déférents. Ils étaient tous hétérozygotes composites.

### 3) Conséquences

#### a) Statut nutritionnel

Nous avons évalué l'IMC lors de réalisation du test de la sueur en relevant le poids et la taille rapportés dans les différents courriers et avons évalué l'état nutritionnel anthropométrique (définition de 2019 HAS).

Dans la cohorte, 4 patients présentaient une dénutrition modérée et 1 une dénutrition sévère. 8 patients avaient un support nutritionnel, 2 avec alimentation parentérale (syndrome de grêle court) et 6 avec une alimentation entérale.

## b) Atteinte osseuse

18 patients ont bénéficié par la suite de la réalisation d'une ostéodensitométrie, parmi eux, 4 présentaient une ostéoporose et 3 une ostéopénie.

Tableau 11 Atteinte osseuse

Nombre	18
Ostéoporose, n	4
Ostéopénie, n	3
<b>Age réalisation, années, [Q1-Q3]</b>	27-79

## 4) Récapitulatif de l'atteinte multiviscérale

Nous avons analysé parmi nos sujets la fréquence d'atteintes organiques associée au sujet présentant une pancréatite aiguë, une insuffisance pancréatique exocrine ou un diabète.

Nous avons évalué en premier les sujets avec antécédent de pancréatite aiguë.

Parmi les atteintes associées, nous avons relevé l'insuffisance pancréatique exocrine, l'élastase fécale diminuée, le diabète, la stéatose hépatique, l'agénésie des canaux déférents, l'atteinte ORL et l'atteinte pulmonaire.

Parmi les 17 sujets, un seul ne présentait aucune atteinte associée.

Tableau 12 Fréquence des atteintes associées aux pancréatites aiguës

	n	Fréquence
<b>0 atteinte associée</b>	1	3,8%
<b>1 atteinte associée</b>	2	7,6%
<b>2 atteintes associées</b>	5	19,2%
<b>3 atteintes associées</b>	6	23%
<b>4 atteintes associées</b>	5	19,2%
<b>6 atteintes associées</b>	1	3,8%

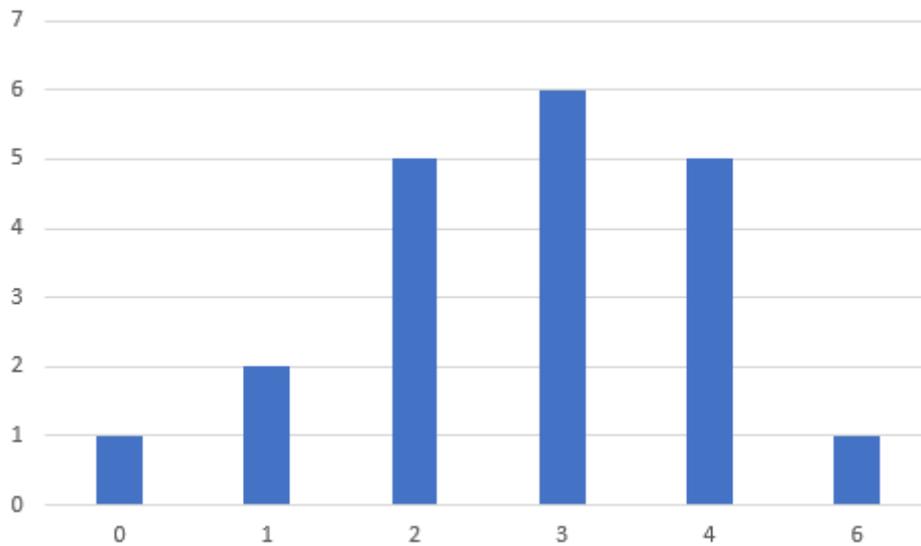


Figure 18 Fréquence des atteintes associées aux pancréatites aiguës

Nous avons évalué les sujets avec antécédent d'insuffisance pancréatique exocrine et leurs atteintes associées. Tous les patients présentaient au moins 1 atteinte associée à l'insuffisance pancréatique exocrine.

Tableau 13 fréquence des atteintes associées à l'IPE

	Nombre de sujets	Fréquence
<b>1 atteinte associée</b>	1	3,8%
<b>2 atteintes associées</b>	4	15,3%
<b>3 atteintes associées</b>	3	11,5%
<b>4 atteintes associées</b>	9	15,3%
<b>5 atteintes associées</b>	2	7,6%
<b>6 atteintes associées</b>	1	3,8%

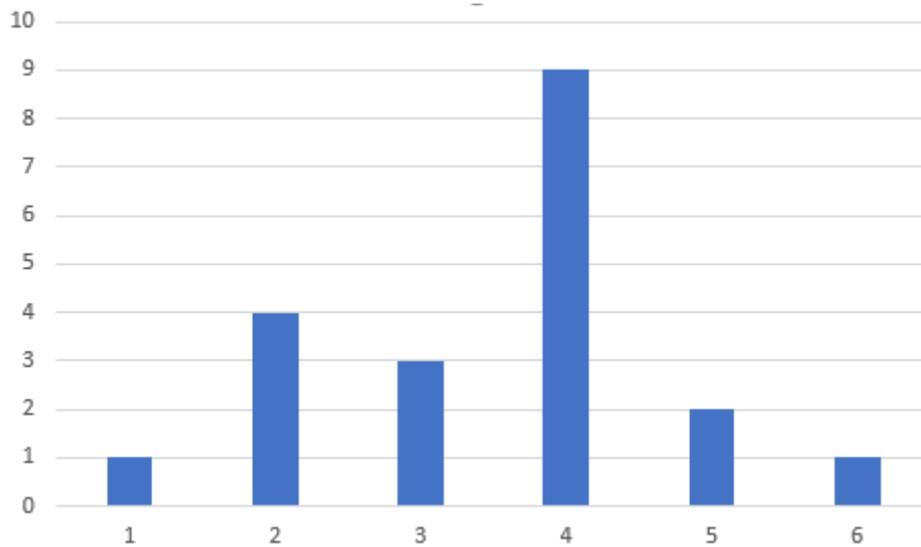


Figure 19 Fréquence des atteintes associées à l'IPE

Ainsi que les atteintes associées au diabète, parmi les 10 patients tous les patients présentaient au moins 2 atteintes associées au diabète.

Tableau 14 Fréquence des atteintes associées au diabète

	Nombre de sujets	Fréquence
<b>2 atteintes associées</b>	1	10%
<b>5 atteintes associées</b>	5	50%
<b>7 atteintes associées</b>	4	40%

##### 5) Fréquence<sup>[MR13]</sup> de la pancréatopathie en fonction de l'existence de chaque atteinte monoviscérale ou d'une élastase fécale anormale

Le tableau 15 décrit la proportion de pancréatite aiguë, d'IPE et de diabète constatée chez les 26 sujets en fonction de chaque atteinte d'organe ou de l'existence d'une élastase fécale basse.

Tableau 15 Fréquence de la pancréatopathie en fonction de chaque atteinte monoviscérale ou de l'EF anormale

	<b>Pancréatite aiguë (n=17)</b>	<b>IPE (n=20)</b>	<b>Diabète (n=10)</b>
<b>Agénésie des canaux déférents n=4, (%)</b>	1/2 (50%)	3/4 (75%)	1/4 (25%)
<b>Atteinte pulmonaire, n=13 (%)</b>	9/13 (69%)	9/13 (69%)	4/13 (31%)
<b>ORL n=14, (%)</b>	8/14 (57%)	11/14 (78%)	6/14 (42%)
<b>Stéatose hépatique n=9, (%)</b>	8/14 (57%)	11/14 (78%)	6/14 (42%)
<b>Diabète n=10, (%)</b>	4/10 (40%)	10/10 (100%)	–
<b>IPE n=20, (%)</b>	11/20 (55%)	–	10/20 (50%)
<b>Pancréatite aiguë n=17, (%)</b>	–	11/17 (64%)	4/17 (23,5%)
<b>Elastase fécale basse n=9, (%)</b>	9/9 (100%)	9/9 (100%)	8/9 (88%)
<b>Total</b>	16 / 17	20/20	10/10

## 6) Descriptif de la génétique

Nous avons utilisé les données(10) de la base CFTR-France après l'accord des coordinateurs de celle-ci (Souphatta SASORITH et Corinne BAREIL), ainsi que les données publiques de la base CFTR2 afin de rechercher les phénotypes associés aux variants identifiés au sein de notre cohorte.

### Patient N°1 :

- Le variant 394delTT, situé sur l'exon 3 est une mutation de classe I dite sévère, est connu pour causer un phénotype de mucoviscidose typique si associé à un autre variant causant la mucoviscidose.

- ❖ Dans notre étude descriptive, le patient hétérozygote simple présentait un test de la sueur positif à 109 mmol/L réalisé alors qu'il présentait une dénutrition sévère. Son tableau clinique consistait en une atteinte digestive caractérisée par une insuffisance pancréatique exocrine avec diarrhées améliorées par l'instauration de CREON, une pancréatite chronique survenue à l'âge de 35 ans, une cirrhose survenue à l'âge de 61 ans et une ostéoporose diagnostiquée à l'âge de 63 ans. Il présentait une atteinte respiratoire avec un trouble ventilatoire obstructif dans un contexte de tabagisme actif.

Ces données phénotypiques sont similaires à l'étude de Strandvik(38), les patients hétérozygotes pour la mutation del394TT présentaient des tests de la sueurs positifs, associés à une insuffisance pancréatique, une atteinte pulmonaire modérée à sévère, et un taux important d'atteinte hépatique.

#### Patient N°2 :

- TG13T5, intron 9, lorsqu'elle est en *trans* avec une autre mutation causant la mucoviscidose, peut entraîner soit une mucoviscidose, soit un trouble lié au CFTR. L'allèle 5T est fréquente dans la population (10%) (al. D. e., 2020), une étude récente a démontré que le risque de mucoviscidose augmente avec le nombre de TG associé lors de la présence d'une mutation causant la mucoviscidose(39).
- ❖ Un patient était hétérozygote composite 394delTT/TG13T5, il présentait 2 tests de la sueur intermédiaires, (54 et 47 mmol/L). Son tableau clinique comportait une insuffisance pancréatique exocrine, un diabète précédant la pancréatopathie, une obstruction nasale chronique et une agénésie des canaux déférents.

### Patient N°3 :

- TG11T5 est présent à l'hétérozygote chez un des sujets. La présence d'un variant polythymidique (5T) dans le site accepteur d'épissage de l'intron 8 du gène diminue le niveau d'expression de l'ARNm et de fait diminue la quantité de protéine CFTR disponible à la membrane de la cellule. C'est donc une mutation de classe V, dite quantitative.
- ❖ Cette patiente hétérozygote simple TG11T5 présentait des tests de la sueur intermédiaire et positif (53 et 65 mmol/L). Son tableau clinique consistait en la survenue d'une pancréatite aiguë sévère à l'âge de 40 ans, une insuffisance pancréatique exocrine améliorée après prise d'extraits pancréatiques et une pancréatite chronique. Absence d'atteinte ORL, pulmonaire ou osseuse.

### Patient N°4 :

- Le variant R74W, situé sur l'exon 3, mutation faux sens (classe 4), est un variant classé de signification clinique inconnue (probablement pathogène) dans la base CFTR-France et CFTR2.

Dans l'article de Fanen et al(40), l'étude fonctionnelle effectuée montrait que R74W est une variation de séquence qui n'a pas d'effet délétère à elle seule.

- Le variant TG12T5, est situé sur l'intron 9. L'allèle 5T, provoquant un épissage alternatif et une activité protéique réduite, est modulé par l'élément répété TG adjacent. Les données de la littérature sont limitées par des cohortes de petite taille. Le variant 5T fait partie des mutations de classe V entraînant une diminution de l'ARNm et par conséquent de la quantité de protéine CFTR. Sa sévérité varie en fonction du nombre du TG associé(41) ;

Dans la base CFTR-France, ce variant est associé à un CFTR-RD s'il est en *trans* avec une mutation causant la mucoviscidose.

Dans l'article Claustre et al(10), 2 patients hétérozygotes composites pour ces 2 variants sont mentionnés, l'un a une agénésie des canaux déférents et le second est asymptomatique.

- ❖ Notre patient hétérozygote composite R74W/TG12T5 présentait 2 tests de la sueur positifs (115 et 166 mmol/L). Une pancréatite aiguë survenue à l'âge de 37 ans, une atteinte ORL (obstruction nasale) et une agénésie des canaux déférents.

#### Patient 5 :

- Le variant L967S, situé sur l'exon 17, est une mutation faux-sens<sup>[MR14]</sup>. La base CFTR-France évoque un variant classé de signification clinique inconnue. Ce type de mutation peut affecter la fonction ou la quantité de CFTR.

Dans la littérature, ce variant est présent chez un patient avec agénésie des canaux déférents et pancréatite (Original note Zielenski et al. 1997), et ce variant est décrit comme associé à la survenue de pancréatites du fait d'un potentiel défaut de transport de bicarbonate mais pas du chlore dans l'étude de Larusch e al(37).

L'étude de Radosavljevic e al(42) déterminait l'importance fonctionnelle de CFTR IVS8-poly T, R117H, et M470V pour la gravité de la pancréatite aiguë. Les patients hétérozygotes simples de IVS8 5T présentaient des pancréatites aiguës peu sévères sans autre symptôme.

2 autres études, Audrézet e al(43) et Cohn(27) ont analysé tous les exons de CFTR de 78 patients atteints d'insuffisance pancréatique exocrine. Ces 2 études montrent que le risque de présenter celle-ci augmente de 2,4 fois chez une patient hétérozygote simple de l'allèle IVS8-5T. Ce variant est également associé à l'absence de canaux déférents s'il est en « trans » avec une autre mutation CFTR.(44)

- ❖ Une patiente était hétérozygote composite L967S-TG11T5/TG12T5, elle présentait également un test de la sueur intermédiaire à 50 mmol/L et un 1<sup>er</sup> test à 37 mmol/L. Son tableau clinique consistait en la survenue d'une pancréatite aiguë sévère à l'âge de 60 ans, avec un syndrome de grêle court consécutif. S'associait au tableau digestive une fibrose hépatique survenue à 77 ans et une atteinte pulmonaire à type de dilatation des bronches et plusieurs exacerbations bronchiques sans tabagisme connu.

#### Patient N°6 :

- ❖ Une patiente hétérozygote composite TG11T5/TG12T5, variants précédemment décrits, présentait 2 tests de la sueur positifs (101 et 87mmol/L), une insuffisance pancréatique exocrine, une atteinte ORL avec obstruction nasale chronique, une atteinte pulmonaire avec exacerbations et broncheectasies.

#### Patient N°7 :

- Le variant A455E, mutation faux-sens, celle-ci [MR15]entraîne une réduction de l'expression membranaire de la protéine CFTR normalement fonctionnelle. Elle est considérée comme une mutation entraînant une dysfonction plus légère.(45) C'est un variant causant la mucoviscidose si associé en *trans* à un autre variant CF.
- Ce variant est associé à un R117H-T7, R117H est une mutation de classe IV, provoquant une protéine CFTR présente mais avec une conductance anionique réduite. C'est un variant CFT-RD si associé en *trans* à un autre variant CF.

La séquence poly(T) située dans le site accepteur d'épissage de l'intron 8 (poly(T) IVS8) présente trois variantes, avec cinq, sept ou neuf thymidines (allèles 5T, 7T et 9T, respectivement). L'allèle 7T génère une transcription d'ARNm principalement normale(46), la base CFTR2 indique qu'il n'induit pas la mucoviscidose si associé à un autre variant causant la mucoviscidose, ils peuvent néanmoins développer des symptômes légers dans certains systèmes organiques et/ou être diagnostiqués comme souffrant d'un trouble lié à CFTR.

Une personne présentant 7T et R117H dans la même copie du gène CFTR, ainsi qu'une autre variante causant la mucoviscidose sur l'autre copie du gène CFTR, n'est probablement pas atteinte de mucoviscidose, mais peut présenter des symptômes tels que l'infertilité masculine. (47)

- ❖ Le patient hétérozygote composite A455E/R117H-T7 présentait 2 tests de la sueur positifs (88 et 84 mmol/L). Son tableau clinique consistait en la survenue d'une pancréatite aiguë sévère à l'âge de 57 ans, une insuffisance pancréatique exocrine, une atteinte ORL à type de rhinite chronique et une atteinte pulmonaire avec dilatation des bronches et multiples exacerbations.

### Patient N°8 :

- Le variant G542X, classe I, mutation non sens, (variant sévère) donnant un ARNm instable, avec défaut de production de la protéine CFTR. Il induit la mucoviscidose s'il se trouve en *trans* d'un autre variant CF.

Dans l'étude Villar e al(48), ils ont étudié la fréquence de l'allèle G542X parmi une cohorte de patients atteintes de la mucoviscidose et ont mis en évidence une atteinte modérée de la forme pulmonaire des patients hétérozygotes. Ainsi qu'une prévalence plus importante de la mutation G542X chez les patients avec atteinte hépato-biliaire.

Dans l'étude McHugh et al. (2018)(49), ils ont créé un modèle de souris CF portant la mutation non-sens G542X et ont observé des phénotypes à type d'occlusion intestinal et de retard de croissance. Une autre étude (Sharma et all 20206) a créé un modèle rat CF homozygote pour la mutation G542X, ils ont ainsi pu observer un retard de croissance, un défaut d'email dentaire et des obstructions intestinales. Ils ont également pu observer une absence de fonction CFTR dans les sections trachéales et intestinales, tel qu'évalué par la différence de potentiel nasal et le courant de court-circuit transépithélial des mesures.

Un case report, Caldrier et al(50), décrit un patient de 44 ans, hétérozygote pour la mutation non-sens G542X. Sa sœur était elle aussi hétérozygote G542X, et présentait des bronchites récurrentes, un test de la sueur normal.

- Le variant 2183AA>G, situé dans l'exon 14, classe 5, induit un décalage du cadre de lecture (diminue la quantité de CFTR présente à la membrane cellulaire). Ce variant a été identifié la 1ère fois en 1994 chez un sujet homozygote insuffisant pancréatique(51). Il induit un phénotype de mucoviscidose si associé en *trans* à un autre variant causant la mucoviscidose.
- ❖ Notre patient hétérozygote composite G542X/2183AA>G, présentait 2 tests de la sueur positifs (90 et 89 mmol/L) réalisés dans un contexte de dénutrition modérée. Son tableau clinique comportait une insuffisance pancréatique exocrine, une atrophie du pancréas, un diabète insulino-dépendant survenu à l'âge de 29 ans, une obstruction nasale chronique, une atteinte pulmonaire avec exacerbations fréquentes. Il présentait un phénotype de mucoviscidose.

#### Patient N°9 :

- Le variant R776S, non décrit dans la littérature, ni dans la base CFTR-France ou CFTR2.
- ❖ Le patient hétérozygote simple présentait 2 tests de la sueur intermédiaire (31 et 54 mmol/L), réalisés alors que le patient présentait une dénutrition modérée. Son tableau clinique consistait en la survenue d'une pancréatite aiguë non sévère survenue à 17 ans, une constipation chronique, une rhinite chronique et une atteinte pulmonaire avec des exacerbations fréquentes.

#### Patient N°10 :

- Le variant G576A, avec le variant R668C en cis, forment un allèle complexe. La base de données CFTR2 contient 35 patients porteurs hétérozygotes [MR16]composites de ces variants et aucun n'est atteint de mucoviscidose. Cependant CFTR2 évoque qu'un certain nombre est atteint d'une forme CFTR-RD.
- Le variant G576A est une mutation faux-sens (classe 4) induisant un défaut d'épissage affectant la reconnaissance de l'exon 12 de CFTR ce qui a pour conséquence de diminuer la conductance du canal CFTR. [MR17]Dans la base CFTR-France, il est indiqué comme variant provoquant un CFTR-RD s'il est associé en *trans* à une autre mutation sévère, et est associé dans 98% des cas à R668C. 111 patients sont hétérozygotes pour ce variant et 11 présentent une pancréatite, 50 une agénésie des canaux déférents, 6 des bronchectasies, 2 une rhino-sinusite chronique avec polypes nasaux.

Dans l'étude de Pagani et al(52), un patient hétérozygote composite de ces 2 variants était atteint d'agénésie déférentielle.

Cet allèle complexe a également été signalé chez une personne avec un test normal pour la sueur, alors que d'autres membres de la famille présentaient un phénotype atténué de mucoviscidose ((Rowntree et Harris).

- ❖ Notre patient hétérozygote simple présentait un test de la sueur positif à 74 mmol/L, un tableau clinique comportant une pancréatite sévère à l'âge de 36 ans compliquée d'un diabète, une insuffisance pancréatique exocrine, et une ostéopénie objectivée à 38 ans.

#### Patient N°11 :

- Le variant TG11T5, présence de l'allèle 5T et de 11 TG situé sur l'intron 9. L'allèle 5T est décrit pour le patient précédent. L'allèle 5T précédée de 11TG est retrouvée chez un patient hétérozygote simple, ce variant est connu pour accentuer les défauts d'épissage dans certains cas s'il est présent avec un autre variant.(53)

Dans l'étude de Nikamp e al(39), le variant TG11T5 semble avoir une faible pénétrance, en étant associé sur le plan clinique à une grande disparité. Les patients homozygotes pour le variant TG11T5 ne présentaient pas de symptômes associés à la mucoviscidose. Les patients hétérozygotes composites pour TG11T5 et un variant causant la mucoviscidose. Ils [MR18]présentaient significativement des pancréatites aiguës et des atteintes pulmonaires et ORL.

Si associé avec une mutation causant la mucoviscidose, ce variant est de signifiante clinique indéterminée ou variable (La base CFTR-France classe celui-ci dans les variants de signifiante clinique indéterminée du fait du faible taux de données. CFTR2 le classe comme variant de signifiante clinique variable).

- ❖ Notre patient hétérozygote simple TG11T5 pour ce variant présentait 2 tests de la sueur positifs (89 et 83 mmol/L). Son tableau clinique comportait une pancréatite aiguë peu sévère survenue à 31 ans, une insuffisance pancréatique exocrine et une obstruction nasale chronique.

#### Patient 12 :

- Le variant 1525-1G->A, (« c.1393-1G>A ») situé sur l'intron 10, induit un défaut d'épissage, ce variant est principalement retrouvée dans la population afghane. Dans

la base CFTR-France, il est considéré comme induisant la mucoviscidose s'il est associé en *trans* à un autre variant causant la mucoviscidose.

Un patient homozygote pour ce variant a été décrit dans l'article de Nikolic et al(54), il a présenté une forme tardive de mucoviscidose.

- Le variant c.3874-4522A>G, situé sur l'intron 23. Dans la base CFTR, ce variant peut induire une mucoviscidose ou un trouble lié au CFTR s'il est situé en *trans* avec une autre mutation causant la mucoviscidose.
- ❖ Notre sujet hétérozygote composite c.1393-1G>A / c.3874-4522A>G, un variant CF et un variant CFTR-RD ou CF, présentait 2 tests de la sueur intermédiaires (50 et 49 mmol/L). Son tableau clinique associait une pancréatite aiguë non sévère survenue à 43 ans à une obstruction nasale chronique, une stéatose hépatique et une atteinte pulmonaire à type de bronchectasies et d'exacerbations.

#### Patient N°13 :

Le variant Val562Ile, situé sur l'exon 13, situé dans une région conservée du premier domaine de liaison aux nucléotides (NBD1) de CFTR. Il est sans classification du fait du manque de données cliniques, mais dans l'étude de Roxo-Rosa et al(56), le taux de protéine CFTR fonctionnelle était équivalent à ceux de CFTR de type sauvage, ce qui suggère que V562I n'est pas une mutation pathogène.

Le variant delF508 (exon 11) est le plus commun chez les sujets atteints de mucoviscidose. C'est un variant de classe 2, altérant la maturation de la protéine et son ciblage vers la membrane plasmique. Ainsi, la protéine est soit absente, soit présente en quantité réduite dans la membrane apicale. Ce variant cause une mucoviscidose s'il est associé à un autre variant causant la mucoviscidose.

- ❖ Notre patient hétérozygote composite delF508/Val562Ile présentait 2 tests de la sueur intermédiaire à 45 et 52 mmol/L, une insuffisance pancréatique exocrine, des troubles digestifs, une obstruction nasale chronique, des exacerbations pulmonaires chroniques et une agénésie des canaux déférents.

#### Patient N°14 :

- Le variant c.2657+5G>A (aussi appelée 2789+5G>A) classe 5, affecte l'épissage du pré-ARNm, ce variant a pour conséquence de produire des transcrits dépourvus de l'intron 16 en même temps que des transcrits de type sauvage.(55) La présence de ce variant a pour effet de baisser la quantité de protéine CFTR fonctionnelle. Dans la base CFTR-France, il est signalé que ce variant peut induire une mucoviscidose ou un CFTR-RD s'il se trouve en *trans* avec un autre variant causant la mucoviscidose.

Notre patient est hétérozygote composite delF508/c.2657+5G>A. Il présentait un test de la sueur positif (131 mmol/L). Son tableau clinique comporte une pancréatite aiguë sévère survenue à l'âge de 22 ans, une insuffisance pancréatique exocrine, une obstruction nasale chronique, des exacerbations pulmonaires fréquentes et une agénésie des canaux déférents.

#### Patient N°15 :

- ❖ Un patient hétérozygote simple delF508 présentait 2 tests de la sueur positifs (75 et 79 mmol/L), une pancréatite aiguë sévère survenue à 65 ans, une insuffisance pancréatique exocrine et une atteinte ORL avec |rhino-sinusite|<sub>[MR19]</sub>chronique.

D'un point de vue génétique, les 2/3 de la cohorte possédait au moins un variant de CFTR. Pour environ 20% des patients, aucune anomalie génétique n'avait été identifiée.

#### Patient N°16

- ❖ Le patient hétérozygote composite R117H/delF508, variant CFTR-RD et CF. Il présentait 2 tests de la sueur intermédiaires présentait une pancréatite aiguë sévère à l'âge de 44 ans, une absence d'IPE, une atteinte pulmonaire avec exacerbations.

### Patient 17 :

- ❖ Le patient hétérozygote R117H-T7 présentait 2 tests de la sueur intermédiaires. Son tableau clinique consistait en une insuffisance pancréatique exocrine, un diabète insulino-requérant survenu à 31 ans, une atteinte ORL avec rhino-sinusite chronique, une atteinte pulmonaire avec des exacerbations, et une stéatose avec évolution d'une cirrhose.

## X) Discussion

### 1) Phénotype et Génotype

Ce travail était consacré à la description des patients atteints de pancréatopathie en relation avec un CFTR-RD. Il illustre les difficultés diagnostiques des CFTR-RD chez les patients qui en sont atteints ou suspects de l'être. Du fait de la révélation progressive des différentes atteintes viscérales, souvent à plusieurs années d'intervalle, ces patients sont traités au gré de la survenue de leurs différents événements cliniques : une pancréatite, une diarrhée chronique sur maldigestion avec douleurs abdominales, un diabète, sans que le plus souvent le ou les médecins qui les prennent en charge ne pensent à relier les différentes atteintes entre elles.

Dans ce contexte, une pancréatite non biliaire survenant chez un homme de 40 ans sera considérée comme d'origine exogène alors que sa consommation d'alcool déclarée est raisonnable, une diarrhée chronique chez un diabétique depuis moins de 10 ans sera interprétée comme une conséquence de la neuropathie végétative du diabète. Le fait que sur 10 ans, à l'échelle du CHU de Lille, nous n'ayons dénombré que 26 patients, dont la moitié diagnostiquée par le même praticien, montre la sous-évaluation de cette pathologie. Le faible nombre d'études publiées concernant l'atteinte pancréatique exocrine ou endocrine en lien avec un CFTR-RD le confirme également. (15,57)

Parmi les patients présentant une mutation CFTR, nous avons exclu les patients homozygotes de la mutation del508 ainsi que 5 patients hétérozygotes ; 2 patients atteints d'une maladie de Crohn, hétérozygotes [MR20]simples pour CFTR H 1054 L, et R117H. Ces patients ont été

écartés du fait de la prévalence importante des pancréatites aiguës dans la maladie de Crohn qui est environ 4 fois plus importante que la population normale (58). Les 2 autres sujets sont un patient avec une pancréatite aiguë secondaire à une cholango-wirsungraphie, l'incidence de celle-ci étant évaluée à 3,5% selon une méta-analyse regroupant 21000 patients (59) et un après introduction de Minocyne (effet indésirable).

Parmi les patients présentant une pancréatite, nous avons exclu un patient sans mutation CFTR identifiée et hétérozygote simple de SPINK1 (N34S), qui est identifié comme facteur favorisant les pancréatites aiguës en présence d'un facteur environnement ou génétique.(60)

Les mutations CFTR sont des facteurs prédisposants à la survenue de pancréatite aiguë. Au sein de notre cohorte, les pancréatites aiguës étaient sévères dans la majorité des cas. Celles-ci survenaient chez les patients sans insuffisance pancréatique exocrine identifiée. Ces données sont semblables avec celles de la littérature qui évoquent un risque de pancréatite lorsque le tissu acinaire pancréatique est présent en quantité suffisante pour que les lésions canalaire obstructives provoquent la maladie.(61)

Nous avons constaté que 3 patients de notre étude portant sur 26 sujets présentaient un syndrome de grêle court dans les suites d'une pancréatite aiguë.

Le syndrome du grêle court est une maladie rare avec une prévalence de 34 cas par millions d'habitants en Europe (62). Il est caractérisé par une résection intestinale étendue avec une longueur post-duodénale  $\leq 1,5m$ . Ses étiologies sont diverses de l'infarctus mésentérique, complications post-opératoires des cancers, entérite radique...

Cette complication pourrait être influencée par le défaut de motilité digestive observé chez les sujets avec un trouble lié au CFTR qui serait majorée lors de la survenue de pancréatites sévères (20).

Lors des scanners réalisés, les anomalies observées (dilatation, sténose du Wirsung, calcifications...) concordaient avec celles retrouvées chez des sujets [MR21] atteints de mucoviscidose. (63).

Dans notre cohorte, 3 patients présentant une pancréatite aiguë avaient un pancréas divisum. Des rapports antérieurs(64) (65) ont montré que les mutations de CFTR étaient étroitement associées à l'apparition d'une pancréatite idiopathique chez les patients atteints avec un pancreas divisum, ce qui suggérait une étiologie autre qu'une simple obstruction mécanique, et que le pancréas divisum agissait comme un co-facteur de la survenue de la pancréatite aiguë. (66)

Nos résultats sont similaires à ceux des résultats de la littérature. Les 3 patients présentaient un tableau clinique similaire (hommes, pancréatites aiguës survenant vers les 40 ans avec atteintes légères associés hépatiques, pulmonaires). Ils présentaient 2 variants ou des anomalies de la fonction CFTR avec un test de la sueur positif.

Depuis l'introduction du test de la sueur comme outil diagnostique de mucoviscidose, les valeurs usuelles décrites n'ont pas été modifiées et ont été appliquées à tous les patients quel que soit leur âge. Cette classification a été confirmée par l'analyse de 7200 tests de la sueur effectués de 1959 à 1966.(67) La majorité des tests de la sueur étant effectué parmi les enfants, les études sur les valeurs dans la sueur chez le sujet adulte restent limitées.

Quelques études rapportent les taux parmi des sujets adultes sains, comparés à ceux atteints de mucoviscidose. Une étude chez les sujets sains de 18 à 40 ans, Hall et al(68), trouvait un taux chloral modérément augmenté (moyenne à 31 mmol/L, parmi des valeurs de 14 à 48 mmol/L). En 2013, Traeger et ses collègues ont décrit 13 782 tests de sueur effectués sur 20 ans dans un seul centre et ont signalé un pic à l'âge moyen, suivi d'une diminution chez les sujets âgés. Les tests de la sueur étudiés étaient réalisés chez des patients avec suspicion de mucoviscidose(69). Nous avons donc évalué les résultats des tests de la sueur au sein de notre cohorte en fonction de l'âge des sujets, il n'y avait pas d'association significative.

La prévalence du diabète lié à la mucoviscidose est très élevée, avec pour principaux facteurs de risque le sexe féminin, des mutations sévères et l'insuffisance pancréatique.(70)

L'inflammation et la fibrose liées à l'obstruction des canaux pancréatiques ont tout d'abord été suspectées comme cause princeps puis la protéine CFTR a récemment été décelée au niveau des cellules  $\beta$  du pancréas (18) et semblerait avoir un rôle dans la sécrétion de l'insuline et la gluco-sensibilité. Il est rare mais possible d'observer une intolérance aux hydrates de carbone ou un diabète comme manifestation primaire d'une mucoviscidose(71).

En France la prévalence du diabète de type 2 est de 5,5% avec un âge moyen au diagnostic de 65 ans, avec une IMC moyen à 29,9. (72) Au sein de notre cohorte, 10 patients étaient diabétiques, avec un âge au diagnostic qui se situait à 42 ans et un IMC médian dans la norme. Une survenue plus précoce d'un diabète de type 2 sans surpoids et avec des signes d'insuffisance pancréatique exocrine devraient faire rechercher des signes associés et la réalisation d'une élastase fécale.

Il existe également de nombreux patients adressés en hospitalisation d'Endocrinologie pour la prise en charge d'un diabète secondaire à une pancréatite aiguë. Une méta-analyse rapporte sa prévalence à 15% à 1 an jusqu'à 23% à 5 ans.(73) Ce diabète secondaire (ou de type 3c (74)) pourrait être associé à d'autres atteintes viscérales dans le cadre des pathologies liées au CFTR. Il conviendrait alors de rechercher ces atteintes et également de réaliser une élastase fécale, et si celle-ci est effondrée, nous conseillons la réalisation d'un test de la sueur.

Notre analyse descriptive phénotypique montre que ces patients ont constamment, pourvu qu'on pense à en rechercher les manifestations, une atteinte multiviscérale. Elle souligne le caractère polymorphique et souvent pauci-symptomatique de cette atteinte et de l'intérêt de disposer d'une l'élastase fécale, ce qui n'était pas le cas pour l'ensemble des patients de la cohorte. L'enjeu pour ces patients est important car ils justifient d'une prise en charge et d'un dépistage précoce des différentes atteintes d'organes (diabète, atteinte hépatique et respiratoire, stéatose hépatique...) et de leurs conséquences nutritionnelles et osseuses.

La description des mutations génétiques de notre cohorte est à l'image du phénotype de ces patients très polymorphe<sup>[MR22]</sup>, sachant que chez près d'un quart des patients, l'analyse génétique s'avérait non contributive.

## 2) Stratégie diagnostic

Notre objectif secondaire était de proposer une stratégie qui permette d'améliorer la reconnaissance, en particulier par les médecins traitants, les gastroentérologues et les diabétologues, des patients atteints de CFTR-RD, et ce, dès la survenue du premier signe de pancréatopathie. En cas de pancréatopathie non biliaire ou de découverte de diabète à l'âge adulte, la coexistence fréquente des différentes atteintes viscérales montre qu'il est essentiel de savoir rechercher chacune d'entre elles lors de l'interrogatoire de ces patients.

D'un point de vue biologique, il apparaît certainement aussi essentiel de rechercher l'existence d'une glycémie à jeun élevée ou d'une perturbation du bilan hépatique, en particulier une cytolysse. Malheureusement nous ne disposons pas de ces données pour tous les patients de la cohorte.

Au-delà de l'interrogatoire et de la biologie habituelle, nous avons constaté l'excellente rentabilité de l'élastase fécale puisque 83% des tests réalisés dans la cohorte s'avéraient anormaux (< 200 ug/g). On peut d'ailleurs se poser la question du seuil à utiliser, sachant que le test est considéré comme intermédiaire entre 200 et 400 ug/g et que, parmi les 3 tests interprétés comme normaux, nous n'avons pu récupérer les valeurs exactes que pour 2 de ces tests et que la valeur était de 302 ug/g pour le 3<sup>ème</sup>.

L'élastase fécale a l'avantage d'être sensible et d'être beaucoup plus facile à réaliser<sup>[MR23]</sup> que la stéatorrhée sur 3 jours, mais son coût est significatif ((75)<sup>[MR24]</sup>). Par conséquent, s'il apparaît excessif de demander une élastase fécale systématique en cas de pancréatite aiguë, d'IPE ou de diabète isolé, elle apparaît toutefois indiquée au moindre doute à l'interrogatoire ou sur les données de la biologie standard. Dans tous les cas, ce sont les données de l'interrogatoire, de la biologie et l'élastase fécale qui fournissent les éléments permettant de justifier la réalisation d'un premier, voire d'un second test de la sueur, lorsque le premier s'avère douteux. La dernière étape diagnostique est la confirmation de l'existence d'une ou de

plusieurs mutations du CFTR qui ne doit être réalisé qu'un cas de test de la sueur douteux ou pathologique, avec un seuil que nous avons choisi à  $\geq 50$  mmol/L mais qui potentiellement pourrait être inférieur. Mais l'étude génétique n'apparaissait pas non plus infaillible dans cette cohorte puisqu'elle ne s'avérait probante que chez 74% des patients étudiés (17/23), remettant en cause le diagnostic d'une CFTR-RD.

### 3) Prise en charge des patients

La prise en charge de ces patients rejoint celle conseillée pour les patients atteints de mucoviscidose.(12) Une prise en charge multidisciplinaire par le pneumologue, gastro-entérologue voir endocrinologue. Elle consiste à corriger les carences nutritionnelles, électrolytiques, oligoéléments et vitaminiques (A, D, E et K), à rechercher une insuffisance pancréatique exocrine et administrer des extraits pancréatiques au milieu des repas, à réaliser une surveillance glycémique régulière ou un suivi de diabète et à surveiller le bilan hépatique avec administration d'acide ursodésoxycholique si nécessaire.(12)

En terme de conseil génétique, les mutations CFTR-RD à l'état hétérozygote ne doivent pas être considérées pour le diagnostic prénatal ou la recherche du statut d'hétérozygote chez des apparentés.(76)

### 4) Limites de l'étude

Cette étude a plusieurs limites. La principale étant le faible effectif, l'étude n'a pu être qu'essentiellement descriptive. Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique dont le relevé et l'analyse ont été réalisés sur une période de suivi différente selon les patients. Le caractère rétrospectif de notre étude induit que les données recueillies n'étaient pas recherchées de façon systématique en consultation. Le caractère monocentrique infère un biais de sélection géographique.

Certains paramètres qualitatifs tels que la consommation d'alcool, la consommation tabagique ont été évalués selon l'investigateur à partir des éléments mentionnés dans les comptes-rendus de consultation ou d'hospitalisation.

Nous ne disposons pas de groupe contrôle, non atteints de pancréatite aiguë ou d'insuffisance pancréatique. Parmi les paramètres biologiques l'élastase fécale n'avait pas été effectuée pour tous les patients. L'évaluation de l'atteinte hépatique reposait sur la présence d'une stéatose et non des anomalies du bilan hépatique.

## 5) Perspectives de l'étude

Depuis la mise sur le marché des modulateurs de CFTR, certains patients présentant des pancréatites aiguës récurrentes sans atteinte respiratoire associée en ont bénéficié. Un case report d'un patient hétérozygote composite delF598/R117H-T7 rapportait une l'amélioration de troubles intestinaux et une diminution de fréquence des pancréatites aiguës après initiation du traitement.(77) La fréquence des pancréatites aiguës parmi les patients atteints des homozygotes delF508 est également diminuée.(78)

Ces résultats indiquent une possible utilisation des modulateurs de CFTR, dans la gestion des pancréatites récurrentes chez les patients avec une pathologie liée au CFTR ou d'insuffisance pancréatique exocrine avec troubles digestifs majeurs.(77)

Une pathologie liée au CFTR est à évoquer devant des signes évocateurs même chez des sujets dont l'âge est avancé. Cette identification permettra d'améliorer la prise en charge médicale et de diminuer les comorbidités associées.

Le prolongement de ce travail serait d'élaborer un questionnaire à appliquer lors de la découverte d'un diabète avec atypies cliniques. Celui-ci aurait pour but de rechercher les atteintes multiviscérales associées et permettrait de sélectionner les patients qui justifieraient la réalisation d'une élastase fécale puis en fonction du résultat d'un test de la sueur.

Cette recherche complémentaire aurait pour but de redéfinir les seuils diagnostics de l'élastase fécale et des résultats du test de la sueur au sein de cette population.

## XI) Conclusion

L'identification précoce des patients atteints ou suspects de trouble lié au CFTR est nécessaire pour mettre en place un suivi spécialisé afin de prévenir les comorbidités associées.

Les caractéristiques de ces patients sont la survenue de pancréatites aiguës majoritairement sévères ou des troubles intestinaux majeurs associés à une insuffisance pancréatique exocrine ou un diabète.

Parmi une cohorte de 26 sujets, 73 % présentaient un ou 2 variants de CFTR. Tous présentaient des anomalies du chlore sudoral associées à une atteinte multiviscérale.

En présence de ces signes, il est conseillé de rechercher les atteintes associées (insuffisance pancréatique exocrine, le diabète, la stéatose hépatique, l'agénésie des canaux déférents, l'atteinte ORL et l'atteinte pulmonaire) et de réaliser le dosage de l'élastase fécale, si celle-ci s'avère abaissée, la réalisation d'un test de la sueur est préconisée. Les modulateurs du CFTR semblent constituer une voie d'avenir potentielle dans le traitement des troubles liés au CFTR.

## XII) Bibliographie

1. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* août 2008;153(2):S4-14.
2. Bellis G. Vaincre la mucoviscidose et institut national d'études géographiques. 2017;
3. La mucoviscidose au fil du temps. *Bull Med Suisses.* 30 août 2017;98(35):1092-3.
4. <https://www.abcf2.com/qu-est-ce-que-la-mucoviscidose>.
5. Tizzano EF, Buchwald M. CFTR expression and organ damage in cystic fibrosis. *Ann Intern Med.* 15 août 1995;123(4):305-8.
6. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 30 mai 2009;373(9678):1891-904.
7. base de données internationales genet.sickkids.
8. Audrézet MP, Munck A, Scotet V, Claustres M, Roussey M, Delmas D, et al. Comprehensive CFTR gene analysis of the French cystic fibrosis screened newborn cohort: implications for diagnosis, genetic counseling, and mutation-specific therapy. *Genet Med.* févr 2015;17(2):108-16.
9. Population variation of common cystic fibrosis mutations. The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. *Hum Mutat.* 1994;4(3):167-77.
10. Claustres M, Thèze C, des Georges M, Baux D, Girodon E, Bienvenu T, et al. CFTR-France, a national relational patient database for sharing genetic and phenotypic data associated with rare CFTR variants. *Hum Mutat.* oct 2017;38(10):1297-315.
11. Dequeker et al. . *Eur J Hum Genet* 2009 ;
12. Jacques Moreau. Conseils de la prise en charge de la mucoviscidose par le gastro-entérologue adulte. Fiche GENMAD-Septembre 2017.
13. Bellon G, Gilly R. [Mucoviscidosis: a genetic disease of adulthood]. *Rev Mal Respir.* 1988;5(1):43-8.
14. De Boeck K. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax.* 1 juill 2006;61(7):627-35.
15. Baldwin C, Zerofsky M, Sathe M, Troendle DM, Perito ER. Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis as Initial Manifestations of Cystic Fibrosis and Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Disorders. *Pancreas.* août 2019;48(7):888-93.
16. 2018 Patient Registry Annual Data Report. 2018;92.
17. Bojanowski CM, Wilson SM, Klingsberg RC. CFTR modulator therapy improves cystic fibrosis-related diabetes. But how? *Journal of Diabetes and its Complications.* juin 2021;35(6):107887.

18. White MG, Maheshwari RR, Anderson SJ, Berlinguer-Palmini R, Jones C, Richardson SJ, et al. In Situ Analysis Reveals That CFTR Is Expressed in Only a Small Minority of  $\beta$ -Cells in Normal Adult Human Pancreas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mai 2020;105(5):dgz209.
19. Mosnier-Pudar H. Complications du diabète de la mucoviscidose. :21.
20. Malagelada C, Bendezú R-A, Seguí S, Vitrià J, Merino X, Nieto A, et al. Motor dysfunction of the gut in cystic fibrosis. *Neurogastroenterol Motil.* sept 2020;32(9):e13883.
21. Fajac. Mucoviscidose de l'adulte. 2021;
22. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* févr 2017;181S:S4-S15.e1.
23. Pagin A, Sermet-Gaudelus I, Burgel P-R. Genetic diagnosis in practice: From cystic fibrosis to CFTR-related disorders. *Archives de Pédiatrie.* févr 2020;27:eS25-9.
24. Bombieri C, Seia M, Castellani C. Genotypes and phenotypes in cystic fibrosis and cystic fibrosis transmembrane regulator-related disorders. *Semin Respir Crit Care Med.* avr 2015;36(2):180-93.
25. Rowe SM, Accurso F, Clancy JP. Detection of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator activity in early-phase clinical trials. *Proc Am Thorac Soc.* 1 août 2007;4(4):387-98.
26. Shwachman H. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *Pediatr Clin North Am.* nov 1975;22(4):787-805.
27. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between Mutations of the Cystic Fibrosis Gene and Idiopathic Pancreatitis. *N Engl J Med.* 3 sept 1998;339(10):653-8.
28. Frulloni L, Castellani C, Bovo P, Vaona B, Calore B, Liani C, et al. Natural history of pancreatitis associated with cystic fibrosis gene mutations. *Dig Liver Dis.* mars 2003;35(3):179-85.
29. Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, Gonska T, Castellani C, Keenan K, et al. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology.* janv 2011;140(1):153-61.
30. Augarten A, Ben Tov A, Madgar I, Barak A, Akons H, Laufer J, et al. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: the correlation between pancreatic status, pancreatitis and cystic fibrosis genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* mars 2008;20(3):164-8.
31. Pilewski JM, Frizzell RA. Role of CFTR in airway disease. *Physiol Rev.* janv 1999;79(1 Suppl):S215-255.
32. Lee MG, Wigley WC, Zeng W, Noel LE, Marino CR, Thomas PJ, et al. Regulation of Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> Exchange by Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Expressed in NIH 3T3 and HEK 293 Cells. *Journal of Biological Chemistry.* févr 1999;274(6):3414-21.
33. Poulsen JH, Fischer H, Illek B, Machen TE. Bicarbonate conductance and pH regulatory capability of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 7 juin 1994;91(12):5340-4.

34. Kopelman H, Corey M, Gaskin K, Durie P, Weizman Z, Forstner G. Impaired chloride secretion, as well as bicarbonate secretion, underlies the fluid secretory defect in the cystic fibrosis pancreas. *Gastroenterology*. août 1988;95(2):349-55.
35. Bhaskar KR, Gong DH, Bansil R, Pajevic S, Hamilton JA, Turner BS, et al. Profound increase in viscosity and aggregation of pig gastric mucin at low pH. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1 nov 1991;261(5):G827-32.
36. Choi JY, Muallem D, Kiselyov K, Lee MG, Thomas PJ, Muallem S. Aberrant CFTR-dependent HCO<sub>3</sub> transport in mutations associated with cystic fibrosis. *Nature*. mars 2001;410(6824):94-7.
37. LaRusch J, Jung J, General JJ, Lewis MD, Park HW, Brand RE, et al. Mechanisms of CFTR Functional Variants That Impair Regulated Bicarbonate Permeation and Increase Risk for Pancreatitis but Not for Cystic Fibrosis. *McCarty N, éditeur. PLoS Genet*. 17 juill 2014;10(7):e1004376.
38. Strandvik B, Björck E, Fallström M, Gronowitz E, Thountzouris J, Lindblad A, et al. Spectrum of mutations in the CFTR gene of patients with classical and atypical forms of cystic fibrosis from southwestern Sweden: identification of 12 novel mutations. *Genet Test*. 2001;5(3):235-42.
39. Nykamp K, Truty R, Riethmaier D, Wilkinson J, Bristow SL, Aguilar S, et al. Elucidating clinical phenotypic variability associated with the polyT tract and TG repeats in CFTR. *Human Mutation*. sept 2021;42(9):1165-72.
40. Fanen P, Clain J, Labarthe R, Hulin P, Girodon E, Pagesy P, et al. Structure-function analysis of a double-mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein occurring in disorders related to cystic fibrosis. *FEBS Lett*. 11 juin 1999;452(3):371-4.
41. Groman JD, Hefferon TW, Casals T, Bassas L, Estivill X, Des Georges M, et al. Variation in a repeat sequence determines whether a common variant of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene is pathogenic or benign. *Am J Hum Genet*. janv 2004;74(1):176-9.
42. Radosavljevic I, Stojanovic B, Spasic M, Jankovic S, Djordjevic N. CFTR IVS8 Poly-T Variation Affects Severity of Acute Pancreatitis in Women. *J Gastrointest Surg*. mai 2019;23(5):975-81.
43. Audrézet M-P, Chen J-M, Le Maréchal C, Ruzsniowski P, Robaszkiewicz M, Raguénès O, et al. Determination of the relative contribution of three genes-the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, the cationic trypsinogen gene, and the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene-to the etiology of idiopathic chronic pancreatitis. *Eur J Hum Genet*. févr 2002;10(2):100-6.
44. Janssen R. TIMP-3 promoter gene polymorphisms in BFL. *Thorax*. 1 nov 2005;60(11):974-974.
45. De Braekeleer M, Allard C, Leblanc JP, Simard F, Aubin G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis patients compound heterozygous for the A455E mutation. *Hum Genet*. déc 1997;101(2):208-11.
46. Chu CS, Trapnell BC, Curristin S, Cutting GR, Crystal RG. Genetic basis of variable exon 9 skipping in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mRNA. *Nat Genet*. févr 1993;3(2):151-6.

47. Ni W-H, Jiang L, Fei Q-J, Jin J-Y, Yang X, Huang X-F. The CFTR polymorphisms poly-T, TG-repeats and M470V in Chinese males with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Asian J Androl.* sept 2012;14(5):687-90.
48. Villarreal MT, Chávez M, Lezana JL, Cuevas F, Carnevale A, Códova E, et al. G542X mutation in Mexican cystic fibrosis patients. *Clinical Genetics.* 23 avr 2008;49(1):54-6.
49. McHugh DR, Steele MS, Valerio DM, Miron A, Mann RJ, LePage DF, et al. A G542X cystic fibrosis mouse model for examining nonsense mutation directed therapies. *Lewin AS, éditeur. PLoS ONE.* 20 juin 2018;13(6):e0199573.
50. Caldrer S, Bergamini G, Sandri A, Vercellone S, Rodella L, Cerofolini A, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator functional evaluations in a G542X+/- IVS8Tn:T7/9 patient with acute recurrent pancreatitis. *WJCC.* 26 nov 2019;7(22):3757-64.
51. Bozon D, Zielenski J, Rininsland F, Tsui LC. Identification of four new mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene: I148T, L1077P, Y1092X, 2183AA-->G. *Hum Mutat.* 1994;3(3):330-2.
52. Pagani F, Stuani C, Tzetzis M, Kanavakis E, Efthymiadou A, Doudounakis S, et al. New type of disease causing mutations: the example of the composite exonic regulatory elements of splicing in CFTR exon 12. *Hum Mol Genet.* 15 mai 2003;12(10):1111-20.
53. Farhat R, El-Seedy A, El-Moussaoui K, Pasquet M-C, Adolphe C, Bieth E, et al. Multi-physiopathological consequences of the c.1392G>T CFTR mutation revealed by clinical and cellular investigations. *Biochem Cell Biol.* févr 2015;93(1):28-37.
54. Nikolic A, Radlovic N, Dinic J, Milosevic K, Radojkovic D. Clinical presentation of mild cystic fibrosis in a Serbian patient homozygous for the CFTR mutation c.1393-1G>A. *J Cyst Fibros.* janv 2014;13(1):111-3.
55. Masvidal L, Igreja S, Ramos MD, Alvarez A, de Gracia J, Ramalho A, et al. Assessing the residual CFTR gene expression in human nasal epithelium cells bearing CFTR splicing mutations causing cystic fibrosis. *Eur J Hum Genet.* juin 2014;22(6):784-91.
56. Roxo-Rosa M, Xu Z, Schmidt A, Neto M, Cai Z, Soares CM, et al. Revertant mutants G550E and 4RK rescue cystic fibrosis mutants in the first nucleotide-binding domain of CFTR by different mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 21 nov 2006;103(47):17891-6.
57. Conway SP, Peckham DG, Chu CE, Ellis LA, Ahmed M, Taylor GR. Cystic fibrosis presenting as acute pancreatitis and obstructive azoospermia in a young adult male with a novel mutation in the CFTR gene. *Pediatr Pulmonol.* déc 2002;34(6):491-5.
58. Bénédicte Jaïs, Philippe Lévy, Jean-Marie Reimund. Pancréatites et maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Hépatogastro & Oncologie Digestive.* 1 janv 2013;20(1):6-12.
59. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol.* août 2007;102(8):1781-8.
60. Chandak GR, Idris MM, Reddy DN, Mani KR, Bhaskar S, Rao GV, et al. Absence of PRSS1 mutations and association of SPINK1 trypsin inhibitor mutations in hereditary and non-hereditary chronic pancreatitis. *Gut.* mai 2004;53(5):723-8.

61. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. *Journal of Cystic Fibrosis*. sept 2012;11(5):355-62.
62. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data - Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). (Number 1, June 2017).
63. Maire F, Lévy P, Rebours V, Hammel P, Ruszniewski P. [From the chronic pancreatitis to chronic pancreatitis]. *Gastroenterol Clin Biol*. sept 2009;33(8-9):725-36.
64. Dray X, Fajac I, Bienvenu T, Chryssostalis A, Sogni P, Hubert D. Association of pancreas divisum and recurrent acute pancreatitis with the IVS8-5T-12TG allele of the CFTR gene and CFTR dysfunction. *Pancreas*. juill 2007;35(1):90-3.
65. Jagannath S, Garg PK. Recurrent Acute Pancreatitis: Current Concepts in the Diagnosis and Management. *Curr Treat Options Gastroenterol*. déc 2018;16(4):449-65.
66. DiMagno MJ, Dimagno EP. Pancreas divisum does not cause pancreatitis, but associates with CFTR mutations. *Am J Gastroenterol*. févr 2012;107(2):318-20.
67. Shwachman H, Mahmoodian A. Pilocarpine iontophoresis sweat testing results of seven years' experience. *Bibl Paediatr*. 1967;86:158-82.
68. Hall SK, Stableforth DE, Green A. Sweat Sodium and Chloride Concentrations—Essential Criteria for the Diagnosis of Cystic Fibrosis in Adults. *Ann Clin Biochem*. juill 1990;27(4):318-20.
69. Traeger N, Shi Q, Dozor AJ. Relationship between sweat chloride, sodium, and age in clinically obtained samples. *Journal of Cystic Fibrosis*. janv 2014;13(1):10-4.
70. Olesen HV, Drevinek P, Gulmans VA, Hatziagorou E, Jung A, Mei-Zahav M, et al. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome; Olesen et al. *J Cyst Fibros*. mars 2020;19(2):321-7.
71. Starkman H, Das S. Cystic fibrosis presenting as new onset diabetes mellitus in adolescent twins. *Pediatr Diabetes*. juin 2004;5(2):99-101.
72. Moisan C, Charles M-A, Crine A, Basdevant A, Eschwège E. P2071 Le diabète de type 2 en France en 2012 ; données de l'enquête ObEpi. *Diabetes & Metabolism*. mars 2013;39:A85.
73. Das SLM, Singh PP, Phillips ARJ, Murphy R, Windsor JA, Petrov MS. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. mai 2014;63(5):818-31.
74. Richardson A, Park WG. Acute pancreatitis and diabetes mellitus: a review. *Korean J Intern Med*. janv 2021;36(1):15-24.
75. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. août 2018;16(8):1220-1228.e4.
76. Girodon-Boulandet. *Bonnes pratiques d'étude du gène CFTR*. 2016;

77. Johns JD, Rowe SM. The effect of CFTR modulators on a cystic fibrosis patient presenting with recurrent pancreatitis in the absence of respiratory symptoms: a case report. *BMC Gastroenterol.* 11 juill 2019;19(1):123.
78. Carrion A, Borowitz DS, Freedman SD, Siracusa CM, Goralski JL, Hadjiliadis D, et al. Reduction of Recurrence Risk of Pancreatitis in Cystic Fibrosis With Ivacaftor: Case Series. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mars 2018;66(3):451-4.

(Rowntree et Harris, 2. (s.d.).

(The French network of CFTR laboratories. Extracted from Des Georges et al., 1. a. (s.d.).

al., D. e. (2020).

al., K. e. (1993). *A mutation in CFTR produces different phenotypes depending on chromosomal background.*

Claustres M, T. C. (*Hum Mutat.* 2017 Oct;38(10):1297-1315. doi: 10.1002/humu.23276. PMID: 28603918). *CFTR-France, a national relational patient database for sharing genetic and phenotypic data associated with rare CFTR variants.*

Fdardel. (s.d.).

Groman, A. J., & 74:176-179. (s.d.).

<https://muco-cftr.fr/>. (s.d.). [https://muco-cftr.fr/downloads/congres/Journee\\_Depistage\\_151118/4-Le\\_test\\_de\\_la\\_sueur\\_dans\\_le\\_cadre\\_du\\_DNN\\_Muco.pdf](https://muco-cftr.fr/downloads/congres/Journee_Depistage_151118/4-Le_test_de_la_sueur_dans_le_cadre_du_DNN_Muco.pdf).

[https://muco-cftr.fr/downloads/congres/Journee\\_Depistage\\_151118/4-Le\\_test\\_de\\_la\\_sueur\\_dans\\_le\\_cadre\\_du\\_DNN\\_Muco.pdf](https://muco-cftr.fr/downloads/congres/Journee_Depistage_151118/4-Le_test_de_la_sueur_dans_le_cadre_du_DNN_Muco.pdf). (s.d.).

(s.d.). [https://muco-cftr.fr/downloads/congres/Journee\\_Depistage\\_151118/4-Le\\_test\\_de\\_la\\_sueur\\_dans\\_le\\_cadre\\_du\\_DNN\\_Muco.pdf](https://muco-cftr.fr/downloads/congres/Journee_Depistage_151118/4-Le_test_de_la_sueur_dans_le_cadre_du_DNN_Muco.pdf).

[muco-cftr.fr](https://muco-cftr.fr/). (s.d.). [https://muco-cftr.fr/downloads/congres/Journee\\_Depistage\\_151118/4-Le\\_test\\_de\\_la\\_sueur\\_dans\\_le\\_cadre\\_du\\_DNN\\_Muco.pdf](https://muco-cftr.fr/downloads/congres/Journee_Depistage_151118/4-Le_test_de_la_sueur_dans_le_cadre_du_DNN_Muco.pdf).



**AUTEUR(E) : Nom : DUROUS**

**Prénom : Audrey**

**Date de soutenance : 18 octobre 2021**

**Titre de la thèse : Mucoviscidose atypique, analyse phénotypique et génotypique : analyse descriptive et rétrospective d'une cohorte de 26 patients au sein du CHU de Lille**

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement : Nutrition**

**DES + spécialité : Endocrinologie-diabétologie-métabolisme et Nutrition**

**Mots-clés : CFTR-RD, pancréatite aiguë, insuffisance pancréatique exocrine**

**Résumé :**

**Contexte :** Les pathologies liées au CFTR-RD sont des pathologies rares et encore sous-diagnostiquées. Certaines peuvent se manifester par une pancréatite aiguë, une insuffisance pancréatique exocrine ou un diabète.

**Méthode :** Nous avons mené une analyse rétrospective de 2009 à 2019 sur une cohorte de patients identifiés en consultation de Nutrition et également à partir des résultats de chlores sudoraux de 2002 à 2019 (test de la sueur  $\geq 50$  mmol/L).

L'objectif principal de ce travail était de décrire les caractéristiques phénotypiques et génotypiques des patients du CHU de Lille atteints ou suspects d'être atteints d'une CFTR-RD.

Son objectif secondaire était de proposer une stratégie qui permette aux médecins traitants, gastroentérologues et diabétologues d'améliorer la reconnaissance de ces patients et par conséquent de leur prise en charge.

**Résultats :** 13 patients de Nutrition ont été sélectionnés ainsi que 13 patients issus des tests de la sueur  $\geq 50$  mmol/L. La valeur médiane de test de la sueur était de 70 mmol/L. 17 patients ont présenté une pancréatite aiguë dont la majorité était sévère, 20 patients présentaient une insuffisance pancréatique exocrine et 10 un diabète. 17 patients étaient hétérozygotes parmi les 23 où l'analyse génétique avait été effectuée. 3 patients présentaient un syndrome de grêle court dans les suites d'une pancréatite aiguë.

Après évaluation complète, les patients avec antécédent de pancréatite aiguë présentaient une atteinte multiviscérale pour la plupart, ainsi que ceux avec insuffisance pancréatique et diabète.

**Conclusion :** Les pathologies liées au CFTR sont probablement sous-diagnostiquées du fait de leurs caractères peu spécifiques, mais nous conseillons la réalisation d'une élastase fécale devant la présence de signes évocateurs et en fonction de réaliser un test de la sueur.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr. VAMBERGUE Anne**

**Assesseurs :**

**Pr.MATRAN Regis**

**Dr PAGIN Adrien**

**Directeur de thèse :**

**Pr.SEGUY David**