



# Influence de la mutation réunionnaise de CFTR, Y122X, sur la tolérance glucidique dans la mucoviscidose

M. Hoarau<sup>1</sup>, O. Maillard<sup>2</sup>, C. Tasset<sup>1</sup>, A. Dumonceaux<sup>3</sup>, M. Lang<sup>3</sup>, A. Payet<sup>4</sup>, E. Bismuth<sup>5</sup>, L. Houdon<sup>1</sup>

- 1 CHU de la Réunion, Service de Pédiatrie Générale, Saint-Pierre, France,
- 2 CHU de la Réunion, Centre d'investigation clinique, Saint-Pierre, France,
- 3 Hôpital d'Enfants, Saint-Denis, France,
- 4 CHU de la Réunion, Service de pneumologie, Saint-Pierre, France,
- 5 Hôpital Universitaire Robert Debré, Endocrinologie et diabétologie pédiatriques, Paris, France

## Introduction

Les troubles de la tolérance glucidique sont une des complications les plus fréquentes de la mucoviscidose. Leur incidence augmente avec l'âge et donc avec l'espérance de vie des patients. Ils altèrent l'état nutritionnel et la fonction respiratoire des patients et augmentent la mortalité. A la Réunion, la mucoviscidose a une prévalence plus importante que la prévalence nationale. Y122X est une mutation « stop » de CFTR de classe I, spécifiquement réunionnaise. L'objectif est de décrire les troubles de la tolérance glucidique d'une cohorte de patients porteurs d'une mucoviscidose à la Réunion et étudier l'influence de Y122X sur la tolérance glucidique.

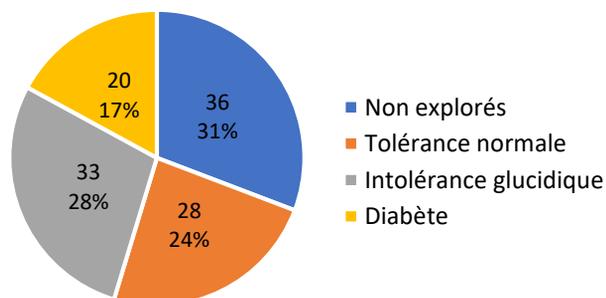
## Méthode

Une étude observationnelle, rétrospective a inclus exhaustivement les patients suivis pour mucoviscidose dans les 2 centres de référence de la Réunion entre septembre 2016 et mars 2017. Leur statut glycémique a été déterminé à partir de toutes leurs hyperglycémies provoquée per os (HGPO) réalisées depuis le début de leur suivi.

## Résultats

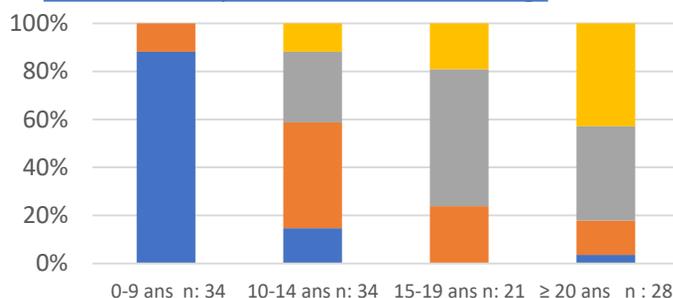
117 patients ont été inclus, dont 52 femmes, âgés de 0 à 56 ans (âge moyen 14,59 ans). Notre cohorte est plus jeune que la cohorte nationale de patients atteints de mucoviscidose (âge moyen 21,3 ans). La prévalence de la mucoviscidose à la Réunion est estimée à 13,73 pour 100 000 personnes. 43 patients (36,75%) sont porteurs d'au moins une mutation Y122X.

### Distribution selon le profil de tolérance



36 patients (30,8%) n'ont pas bénéficié d'HGPO du fait de leur jeune âge.

### Distribution des profils de tolérance selon l'âge



34% des plus de 18 ans sont diabétiques contre 31,4% des plus de 20 ans dans la cohorte nationale française. L'âge moyen au diagnostic de diabète était de 18,3ans [9,2-34,9].

## Comparaison des génotypes porteurs de Y122X et des autres génotypes

Variables	Au moins 1 mutation Y122X	Pas de mutation Y122X	Totaux	Valeur de p
Effectifs	43 (37 %)	73 (63%)	116 (100 %)	
Age (m +/- ET)	14.03 +/- 7.41	16.68 +/- 12.74		<0.001
Non explorés	11 (25.6 %)	25 (34.2%)	36	0,328
Tolérance normale	14 (32.6 %)	14 (19.2 %)	28	
Intolérance glucidique	9 (21 %)	23 (13.7 %)	32	
Diabète	9 (21%)	11 (15.1%)	20	
HbA1c (%)	6.00 <sup>1</sup> +/- 1.77	5.65 <sup>2</sup> +/- 0.80		0.098

<sup>1</sup> n : 35 ; <sup>2</sup> n : 68

Les patients porteurs d'au moins une mutations de Y112X sont statistiquement plus jeunes que les patients non porteurs (p <0,001). Les distributions des troubles de la tolérance glucidique chez les patients porteurs d'Y122X et chez les autres ne sont pas statistiquement différentes (p=0,196).

9 patients diabétiques recevaient de l'insuline, 3 des sulfamides. Aucun des 33 intolérants ne recevaient d'insuline ou de sulfamides. L'hémoglobine glyquée moyenne des patients diabétiques est à 7,21 % [5,41-14,49]. Quelques patients ont bénéficié d'un enregistrement continu de la glycémie à visée diagnostique ou thérapeutique.

**Conclusion et Discussion** : La prévalence du diabète liée à la mucoviscidose à la Réunion est proche de la prévalence nationale malgré une cohorte plus jeune. Il n'a pas été retrouvé d'influence de la mutation Y122X, peut-être par manque de puissance. Les prédispositions génétiques au diabète de type 2 présentes à la Réunion pourraient également jouer un rôle sur la prévalence du diabète lié à la mucoviscidose à la Réunion.

## Bibliography :

- Bellis G, Dehillotte C, Lemonnier L. *Registre français de la Mucoviscidose- Bilan des données 2015*. Vaincre la Mucoviscidose et Institut National d'études Démographiques, Paris, Mars 2017
- Population de 1968 à 2016 | Insee. [https://www.insee.fr/fr/statistiques/2012713#tableau-TCRD\\_004\\_tab1\\_departements](https://www.insee.fr/fr/statistiques/2012713#tableau-TCRD_004_tab1_departements). Accessed May 14, 2017
- Flodrops H, Renouil M, Lesure F, et al. *Aspects cliniques et spécificités génétiques de la mucoviscidose à l'île de la Réunion*. *Arch Pédiatrie*. 2003;10(11):955-959. doi:10.1016/j.arcped.2003.09.008

## INTRODUCTION

L'amélioration de l'accessibilité au traitement antirétroviral a modifié l'évolution du VIH pédiatrique dans les pays à ressources limitées. Par conséquent, la population des adolescents vivant avec le VIH est en augmentation. Peu de données existent sur leur croissance et leur puberté en Afrique subsaharienne.

## OBJECTIFS

Evaluer la croissance et le développement pubertaire des adolescents camerounais vivant avec le VIH.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

Etude transversale incluant 74 adolescents âgés de 9 à 17 ans et sous traitement antirétroviral.

Variables étudiées: z score Taille pour âge et IMC pour âge (courbes OMS 2007 pour les 5 à 19 ans); Stades pubertaires selon TANNER.

Recherche d'une association entre les caractéristiques de la maladie, le type de traitement et la survenue d'une anomalie de la croissance ou de la puberté avec une valeur  $p \leq 0,05$ .

## RÉSULTATS

L'âge médian de nos patients était de 13 (11,2-14,7) ans. Le retard statural touchait les garçons en majorité et l'insuffisance pondérale touchait 9,7 % des adolescents.

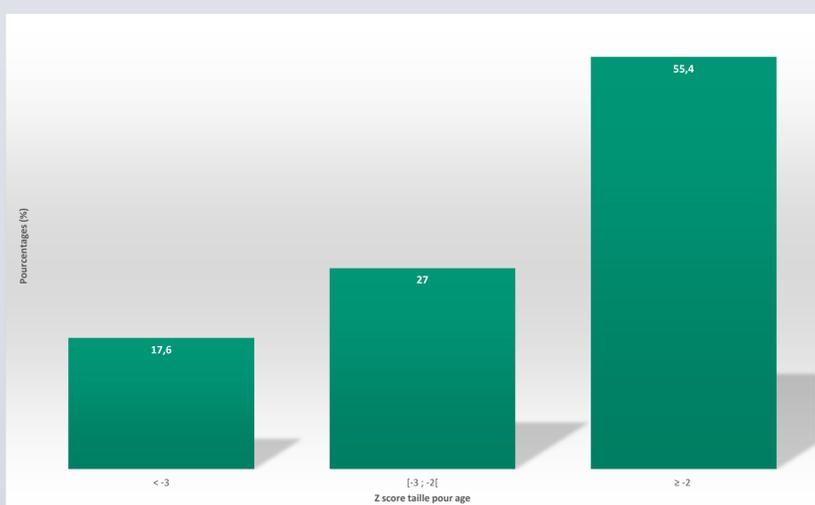


Figure 1: Répartition des patients selon le z score taille pour âge

L'âge médian de début de la puberté dans les limites de la normale:

- Chez les filles (S2) 10,6 (10,3 – 12,5) ans. Menarche 13 (11-14) ans
- Chez les garçons (G2) 11 (10,3– 12,6) ans.

La tranche d'âge des 12-14 ans (OR 3.4 [IC à 95% 1.3 – 8.8] ;  $p=0.012$ ), le protocole antirétroviral contenant un inhibiteur de protéase et les infections opportunistes exposaient au retard statural.

Tableau I: Caractéristiques générales des adolescents vivant avec le VIH

Variables	Effectifs	Pourcentages (%)
<b>Sexe</b>		
Masculin	46	62.2
Féminin	28	37.8
<b>Tranches d'âge</b>		
[9 – 12[	24	32.4
[12 – 15[	35	47.3
[15 – 18[	15	20.3
<b>Taux de CD4 (cellules/mm3)</b>		
< 200	63	85,1
Entre 200 et 500	6	8,1
> 500	5	6,8

## CONCLUSION

Le retard statural était l'anomalie de croissance la plus fréquente chez nos patients. Le développement pubertaire était normal chez tous les patients.

## REFERENCES

1. Williams PL, Abzug MJ, Jacobson DL, Wang J, Van Dyke RB, Hazra R, et al. Pubertal onset in children with perinatal HIV infection in the era of combination antiretroviral treatment. *AIDS Lond Engl*. 2013;27(12):1959-70.
2. Kessler M, Kaul A, Santos-Malavé C, Borkowsky W, Kessler J, Shah B. Growth Patterns in Pubertal HIV-infected Adolescents and their Correlation with Cytokines, IGF-1, IGFBP-1 and IGFBP-3. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2013;26(0):639-44.
3. Szubert AJ, Musiime V, Bwakura-Dangarembizi M, Nahirya-Ntege P, Kekitiinwa A, Gibb DM, et al. Pubertal development in HIV-infected African children on first-line antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl*. 2015;29(5):609-18.
4. Jain S, Desai N, Bhangoo A. Pathophysiology of GHRH-growth hormone-IGF1 axis in HIV/AIDS. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(2):113-8.
5. Lebel J, Chiabi A, Kobela M, Tetanye E. P177 - Croissance staturo-pondérale des enfants infectés par le VIH à Yaoundé. *Arch Pédiatrie*. 2010;17:94.

## Remerciements

- Parents et tuteurs des adolescents camerounais vivant avec le VIH
- Personnel Centre de Traitement agréé du Centre Mère et Enfant (Yaoundé, Cameroun) et Unité de prise en charge (Edéa, Cameroun)

# La pompe à insuline, un traitement pour tous les enfants diabétiques de type 1 ?

## Etude des facteurs associés à l'arrêt de ce moyen thérapeutique

Anne Oberdoerffer<sup>1</sup>, Stéphanie Jellimann<sup>1</sup>, Zohra Lamiral<sup>2</sup>, Sylvie Rossignol<sup>3</sup>,  
Mireille Castanet<sup>4</sup>

1. Service de médecine infantile, Hôpital Broabois enfants, CHRU de Nancy, Nancy, France  
2. Centre d'investigation clinique de Nancy, Nancy, France

3. Service d'endocrinologie pédiatrique, Pôle médico-chirurgical de pédiatrie, Hôpital de Hautepierre, CHRU de Strasbourg, Strasbourg, France

4. Département de pédiatrie médicale et médecine de l'adolescent, Hôpital Charles Nicolle, CHU de Rouen, Rouen, France

### Introduction :

Le diabète de type 1 est une pathologie de plus en plus fréquente en pédiatrie et le nombre d'enfants traités par pompe à insuline a considérablement augmenté ces dernières années. La pompe montre en effet un intérêt certain dans le traitement du diabète de type 1. Cependant, elle comprend également des risques et son utilisation nécessite d'être réévaluée au cours du suivi.

- **Objectif** : Rechercher les facteurs associés à l'arrêt de la pompe à insuline chez les enfants diabétiques de type 1.

### Matériels et méthode :

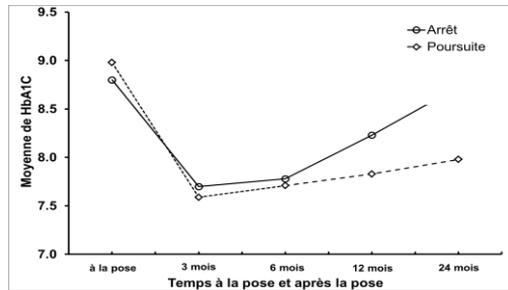
- **Schéma** : Etude rétrospective, multicentrique
- **Critères d'inclusion** : Diabète de type 1 avec auto-anticorps positifs; patients < 19 ans au 31/12/15; traités au moins 6 mois par pompe à insuline; suivis au CHU de Rouen ou de Nancy au 31/12/2015

### Résultats :

- 193 patients inclus, 33 arrêts (17.1%)
- Durée moyenne du traitement par pompe groupe « arrêt » : 2.14 ± 1.53 ans
- 60 % des arrêts entre 6 mois et 2 ans de traitement
- Décision d'arrêt par le médecin: 51.5%

	« poursuite » (n=160)	« arrêt » (n=33)	p
Garçons	90 (56.3%)	15 (45.5%)	0.34
→ Age à la pose de la pompe (ans)	7.5 ± 4.4	9.4 ± 4.3	0.025
→ Durée du diabète avant la pompe (ans)	1.94 ± 2.71	2.33 ± 3.17	0.27
→ Age au diagnostic de diabète (ans)	5.5 ± 3.5	7.0 ± 3.9	0.047
Pompe d'emblée vs multi-injections avant la pompe	65 (40.6%)	8 (24.2%)	0.077

Caractéristiques cliniques des groupes  
« poursuite » et « arrêt »



Evolution de l'HbA1c dans les groupes  
« poursuite » et « arrêt »

### Facteurs associés à l'arrêt de la pompe en analyse

#### univariée:

- **âge à la pose de la pompe** :  
OR= 1.11, IC 95%(1.01-1.21), p=0.027
- **indication confort personnel vs âge**:  
OR= 4.33, IC 95%(1.38-13.6), p=0.012
- **âge au diagnostic par incrément d'un an**:  
OR= 1.12, IC 95%(1.01-1.23), p= 0.034

#### Age au diagnostic

Statistiquement associé à l'arrêt de la pompe en analyse multivariée

Pour une augmentation d'une année en âge:

OR = 1.12, IC95%(1.01-1.23), p=0.034

### Discussion & Conclusion

- Taux d'arrêt: 17.1% (littérature: souvent 4 à 12% mais pompes <6 mois exclues de notre étude)
- L'âge au diagnostic, l'âge à la pose de la pompe et l'indication confort personnel sont associés à l'arrêt en analyse univariée (littérature: taux d'arrêt plus élevé chez les patients plus âgés).
- Dans l'analyse multivariée, seul l'âge au diagnostic reste significatif.
- Ces données doivent donc amener à mieux réfléchir aux indications de la pompe à insuline et à prendre en compte l'âge au diagnostic dans le choix du traitement du diabète de type 1.

## Introduction:

Le syndrome d'interruption de la tige pituitaire SITP est une malformation rare responsable de déficit anté-hypophysaire isolé ou multiples.

Les progrès de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de la région hypothalamo-hypophysaire ont permis de poser le diagnostic précocement parfois même avants les explorations hormonales

## Objectif:

Décrire les caractéristiques cliniques, hormonales , et radiologiques du SITP

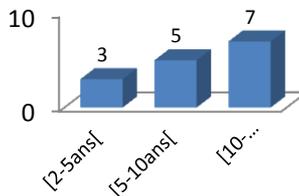
## Matériels et méthodes :

Étude épidémiologique descriptive rétrospective des dossiers d'enfants suivis au service de pédiatrie CHU Tlemcen depuis janvier 2014 pour SITP

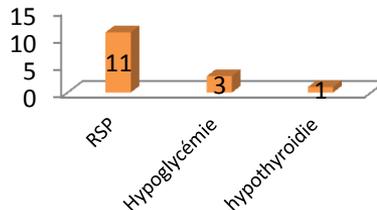
## Résultat:

Nous avons colligé 15 dossiers d'enfants présentant un SITP

- L' âge moyen au diagnostic est de 5 ans
- Avec une prédominance masculine sexe/ ratio 4
- Le diagnostic du SITP est posé par IRM hypothalamo-hypophysaire, associé à une ectopie de la posthypophyse chez 12 patients, et/ou hypoplasie de l'antéhypophyse chez 6 patients



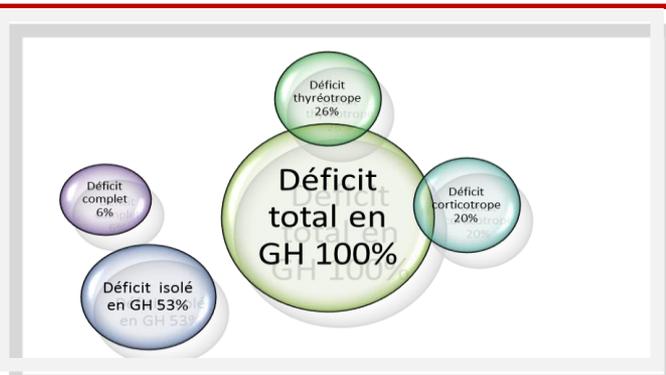
**Fig01:** Répartition des cas en fonction des tranches d'âge



**Fig02:** Répartition des cas en fonction des motifs de consultation

## Conclusion :

Le ou les déficits antéhypophysaires secondaires à un SITP ont un caractère évolutif imposant une réévaluation régulière des différents axes hormonaux .



**Fig03:** Répartition des cas en fonction des déficits associés

## Discussion:

-Par rapport aux séries publiées tous nos patients sont diagnostiqués en dehors de la période néonatale malgré que 20% d'entre eux ont des antécédents d'hypoglycémie néonatale.

-Le déficit isolé en GH est retrouvé chez 53% de nos patients(confirmé par un test de stimulation), ce chiffre n'est pas définitif car les autres axes hormonaux peuvent être touchés secondairement.

- Concernant le déficit gonadotrope, le patient le plus âgé de notre cohorte est à la limite d'âge du retard pubertaire