

# Atteinte pancréatique au cours de la mucoviscidose

## Evolution de l'atteinte sous modulateurs

Vinciane Rebours

Vinciane.rebours@aphp.fr

Service de Pancréatologie et Oncologie Digestive

Hôpital Beaujon, Clichy, APHP



Quand doit on évoquer des anomalies génétiques  
**à l'origine ou favorisant**  
une pancréatite?

**En pratique: 2 situations**

# Pancréatite SANS cause connue malgré un bilan exhaustif

- Pancréatite aiguë chez les patients jeunes (<35 ans) avec ou sans antécédents familiaux de pancréatite
- Découverte d' une pancréatite chronique (à tout âge) avec des antécédents familiaux de pancréatite aiguë ou chronique

# **Facteur de risque de pancréatite mis en évidence**

- Mais de présentation atypique**
- Dont l'imputabilité reste discutable**

- Pancréatite aiguë précoce au cours d'une intoxication alcoolique importante mais récente (<5 ans). Ne pas conclure trop vite à une cause alcoolique exclusive
- Causes de pancréatite dont l'imputabilité est discutable
  - Variations anatomiques canalaire: pancréas divisum, ansa pancreatica...
  - Intoxication tabagique modérée
  - Consommation de cannabis
  - Consommation alcoolique chronique de moyenne abondance (<60g/j)

## Genetic testing: les situations les plus rentables !

**Table 4.** Unadjusted and adjusted ORs for pathogenic genetic variants (*PRSS1*, *CFTR*, *SPINK1* and/or *CTRC*) based on clinical factors

Clinical factors	Unadjusted OR		Adjusted OR	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Acute recurrent idiopathic pancreatitis	6.24 (2.6–15.0)	<0.001	18.12 <sup>a</sup> (2.1–151.9)	0.008 <sup>a</sup>
ICP without a history of ARP <sup>b</sup>	0.25 (0.1–0.6)	0.004	3.38 <sup>c</sup> (0.4–32.2)	0.29 <sup>c</sup>
An unexplained first episode of AP<35 years of age	2.04 (1.0–4.0)	0.045	2.46 <sup>a</sup> (1.2–5.1)	0.017 <sup>a</sup>
Family history of pancreatitis	1.02 (0.9–1.0)	0.28	1.10 <sup>d</sup> (0.3–4.3)	0.89 <sup>d</sup>

# Les systèmes géniques identifiés en 2024, en routine

## Autosomique dominant

### PRSS1

- Gène du trypsinogène cationique
- Responsable de la « pancréatite héréditaire »

## Système génique complexe

- **CTRC** : Chymotrypsine C
- **CaSR** : Calcium -sensing receptor
- **CPA1**: Carboxypeptidase A1
- **TRPV6**: Canal calcique (récepteur transitoire de la famille vanilloïde)
- **Cel- Hyb**: allèle hybride entre carboxyl ester lipase gene et son pseudogène

## Autosomique récessif

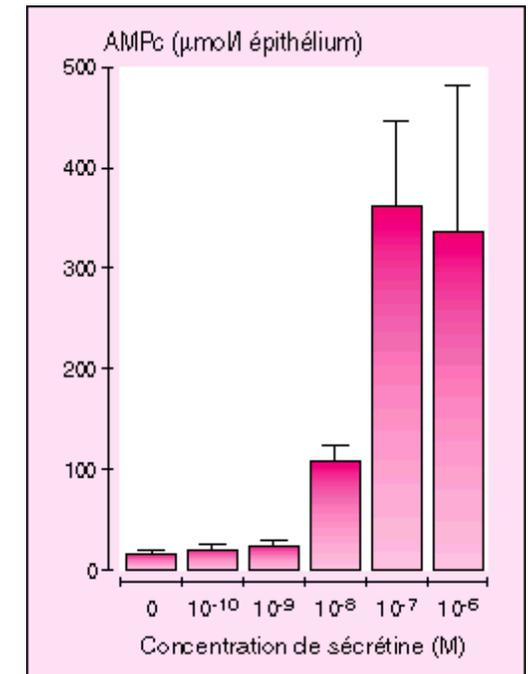
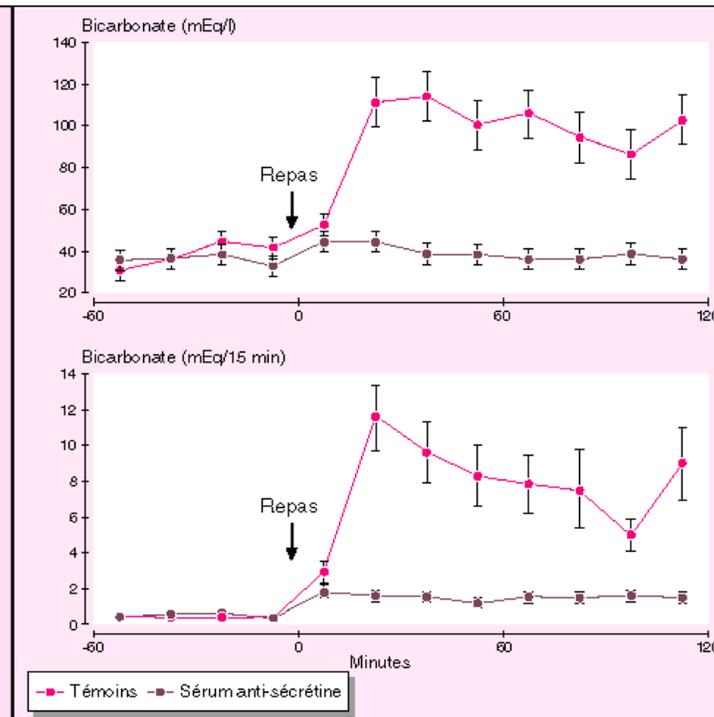
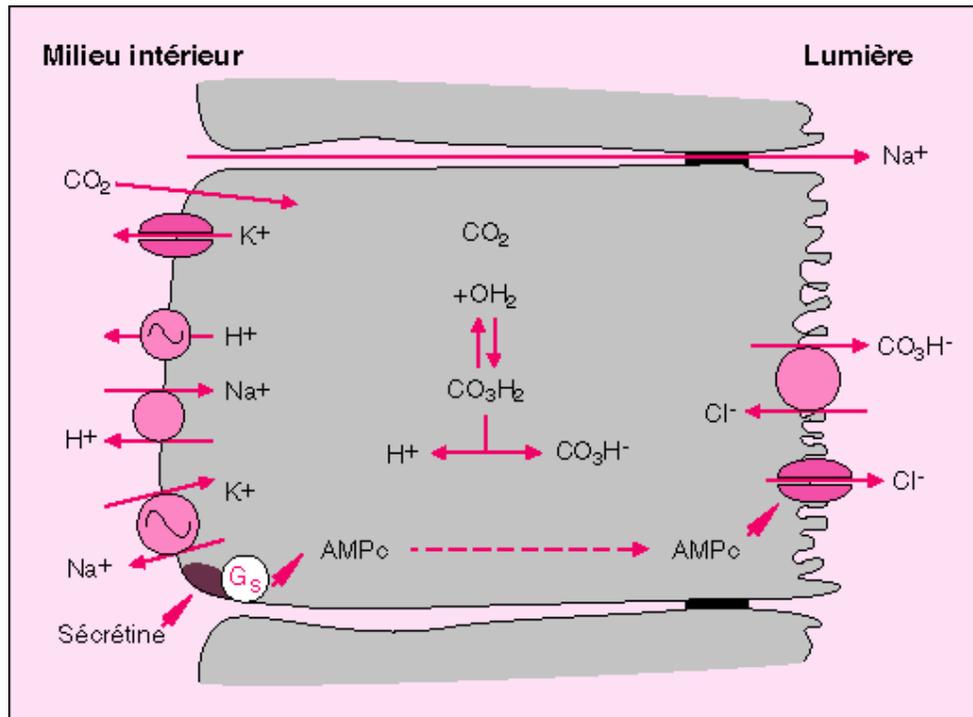
- **SPINK1**
  - Inhibiteur du trypsinogène
  - 2% de la population
- **CFTR**
  - 4% de la population

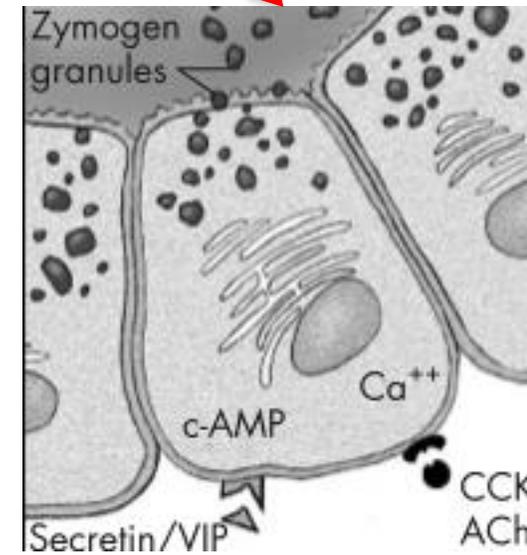
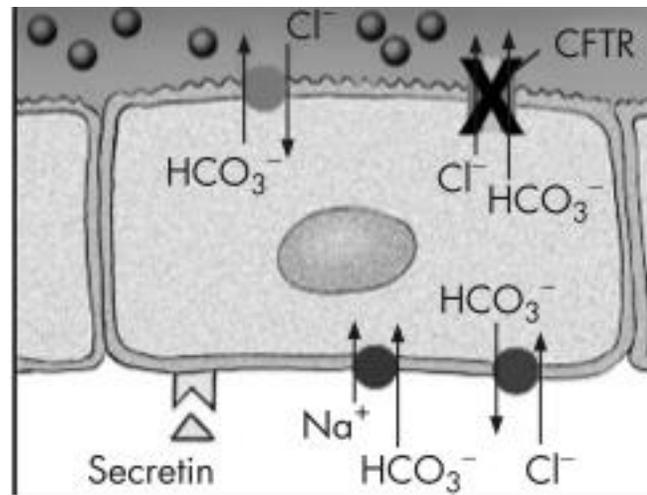
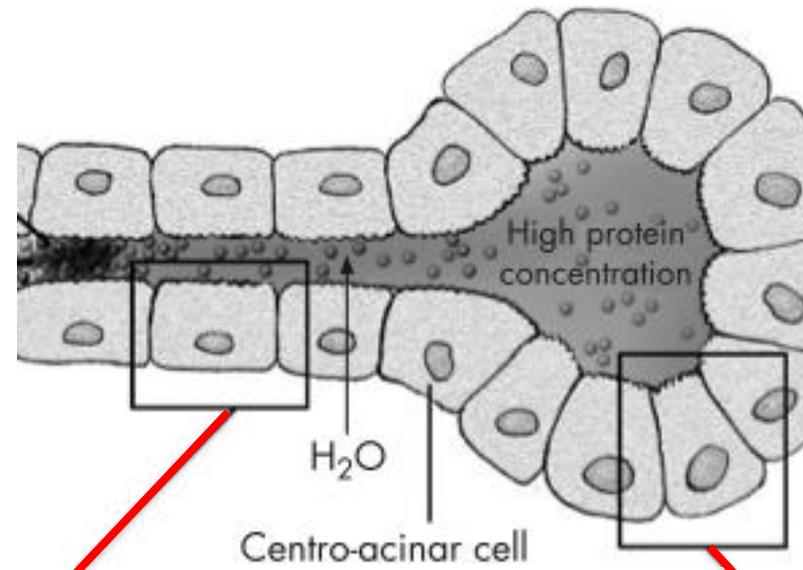
## Depuis janvier 2024

- **PNILP**: pancreatic triglyceride lipase
- **CELA3B** : Chymotrypsin Like Elastase 3B

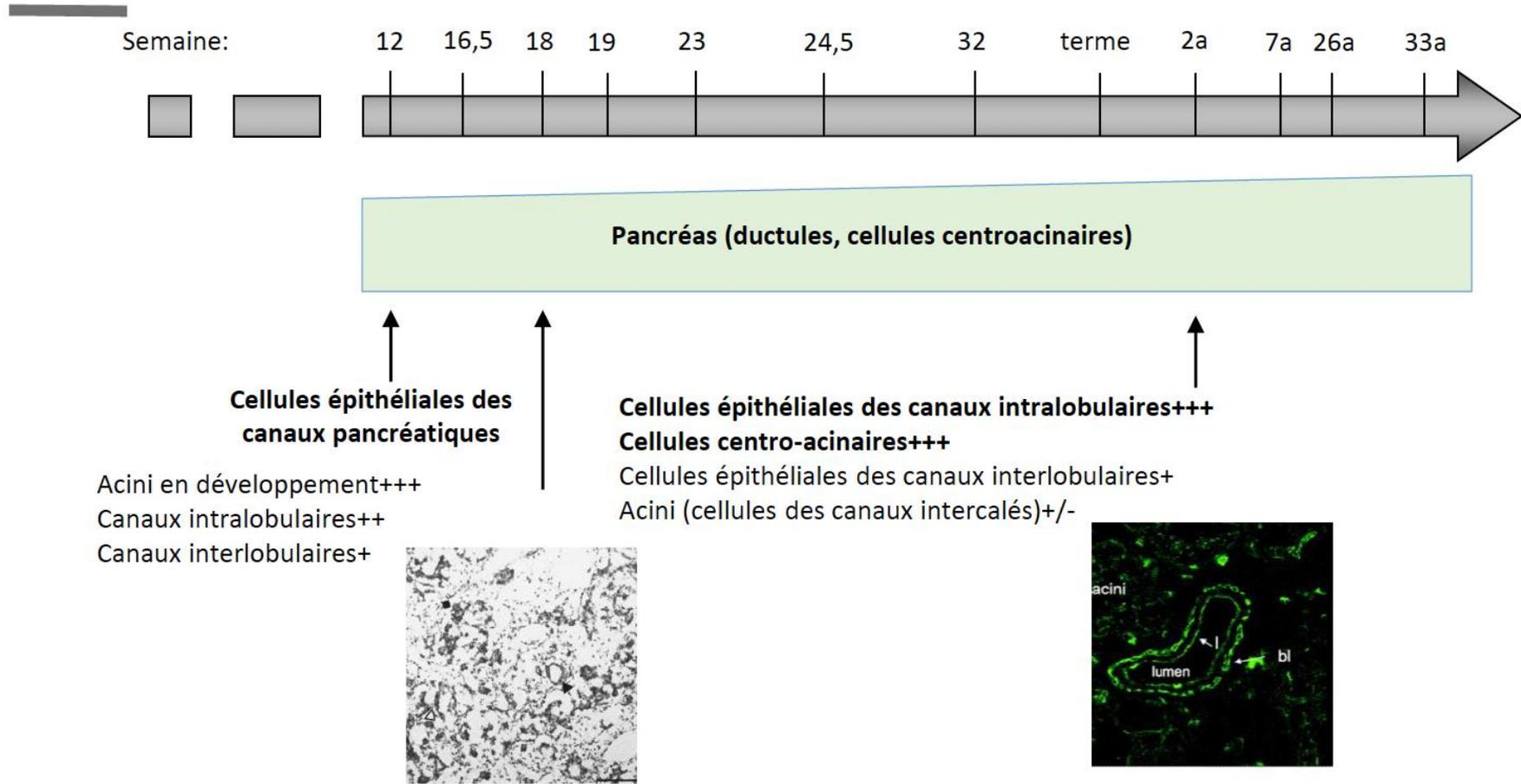
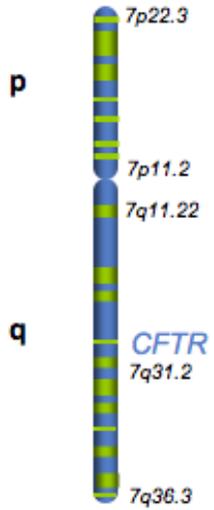
# Pour Rappel

- Sécrétion hydro bicarbonatée: 1,5 L /jour
- pH: 7-8, tampon de l'acidité gastrique
- Digestion enzymatique duodénale optimale: pH=6,5
- Nécessite l'intervention des canaux ioniques tels que le canal chlore

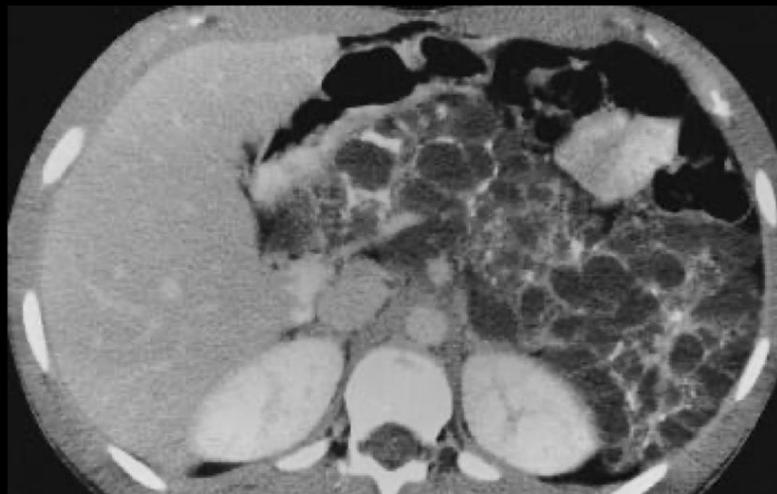
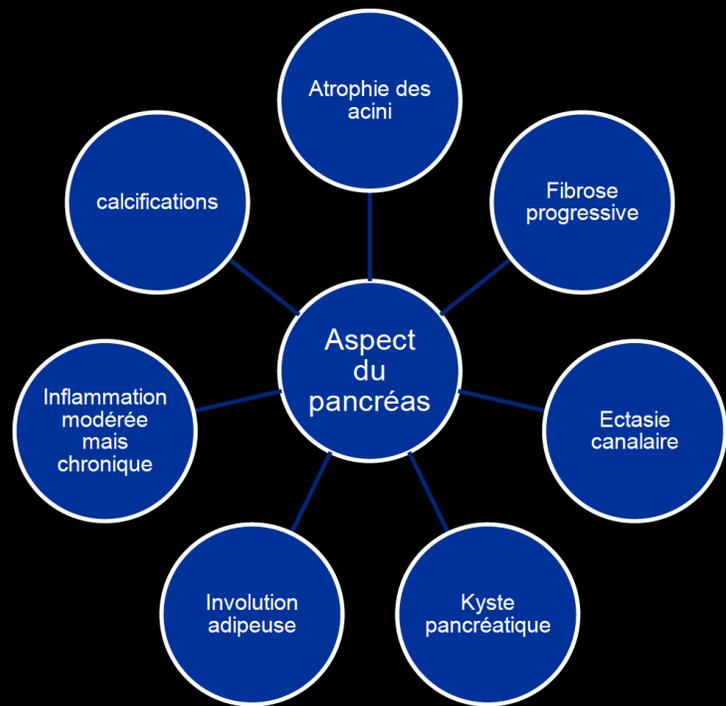




Chromosome 7

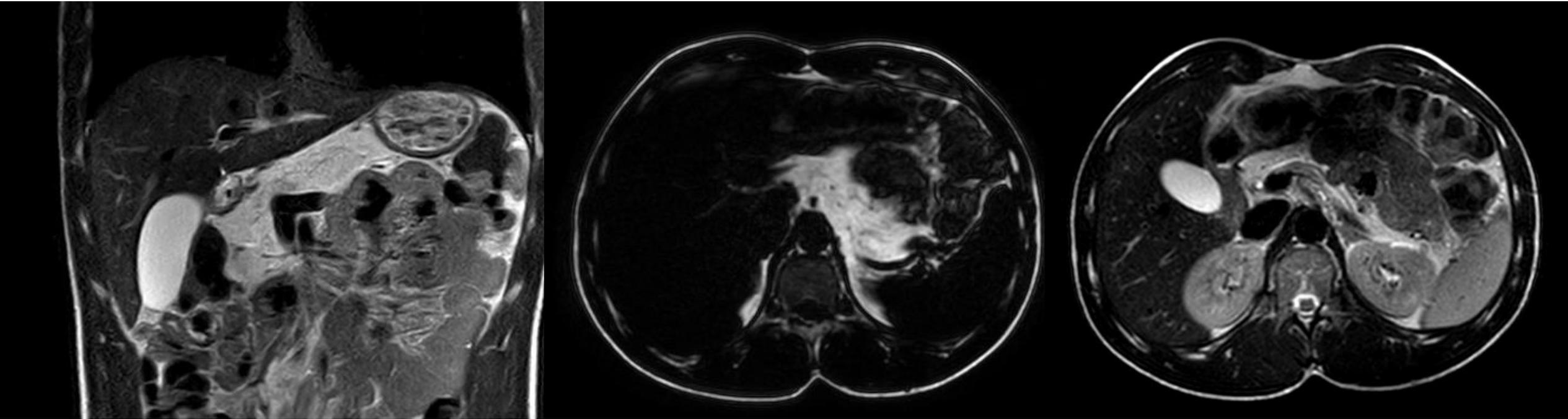


**Expression spatio-temporelle de CFTR**

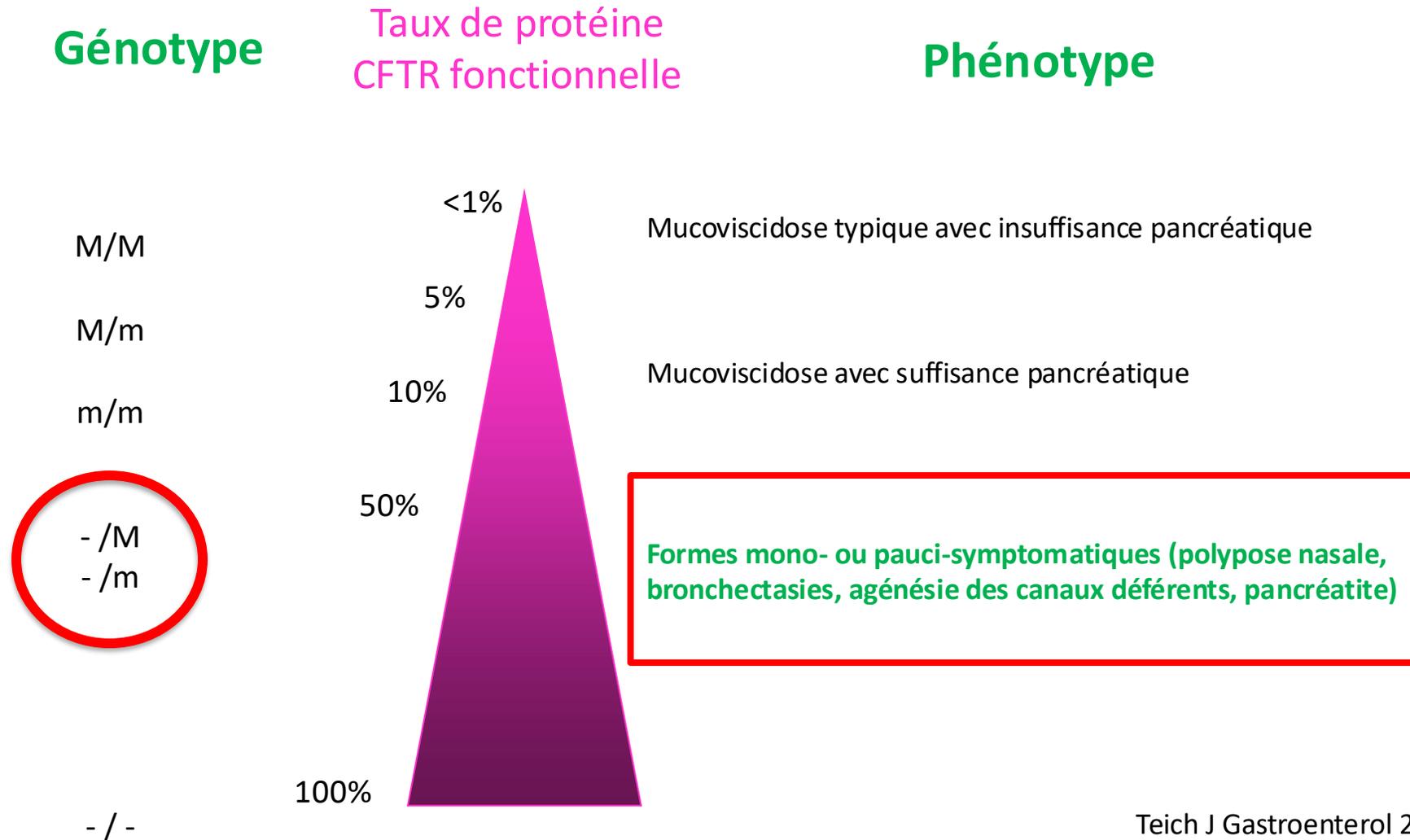


# Pancréas gras, agénésie secondaire du tissu acinaire

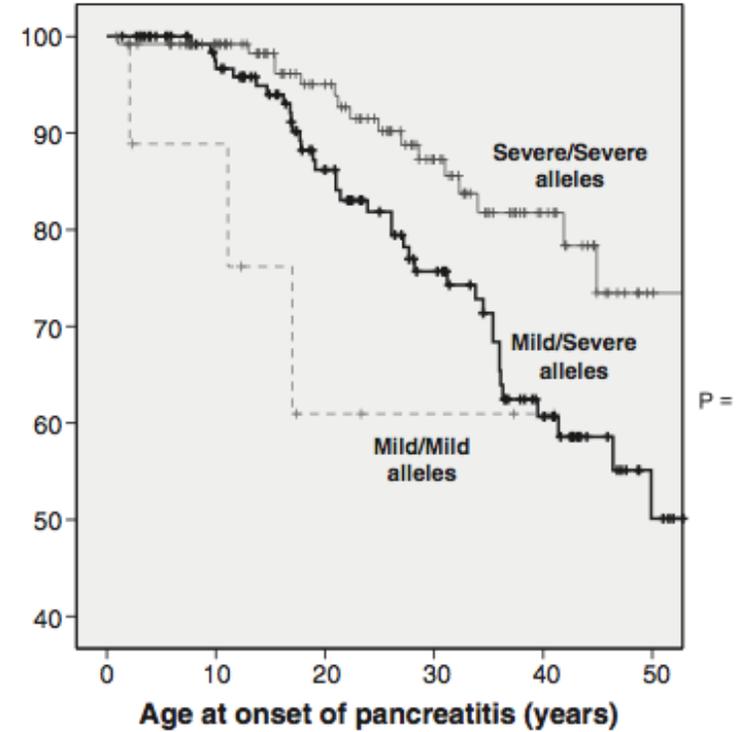
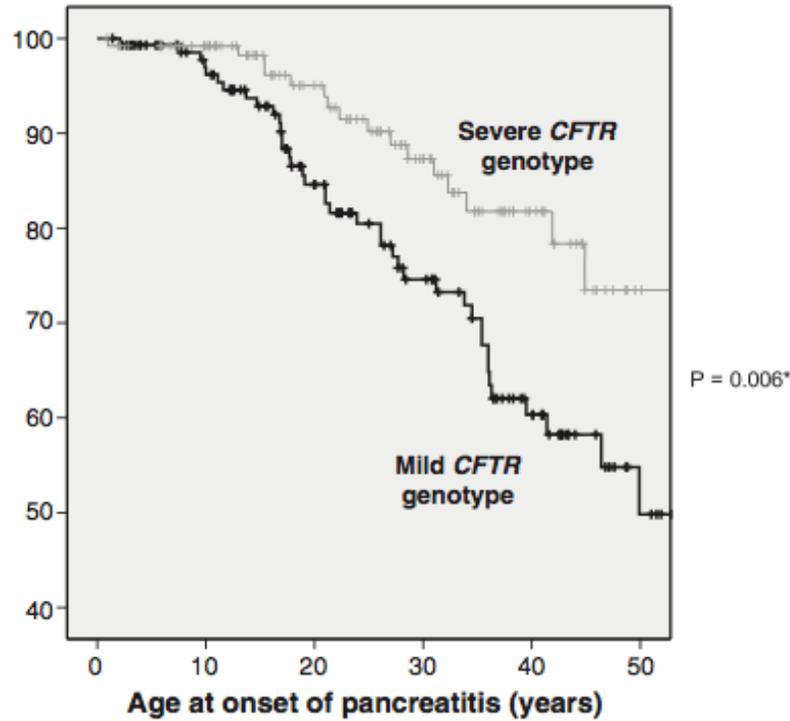
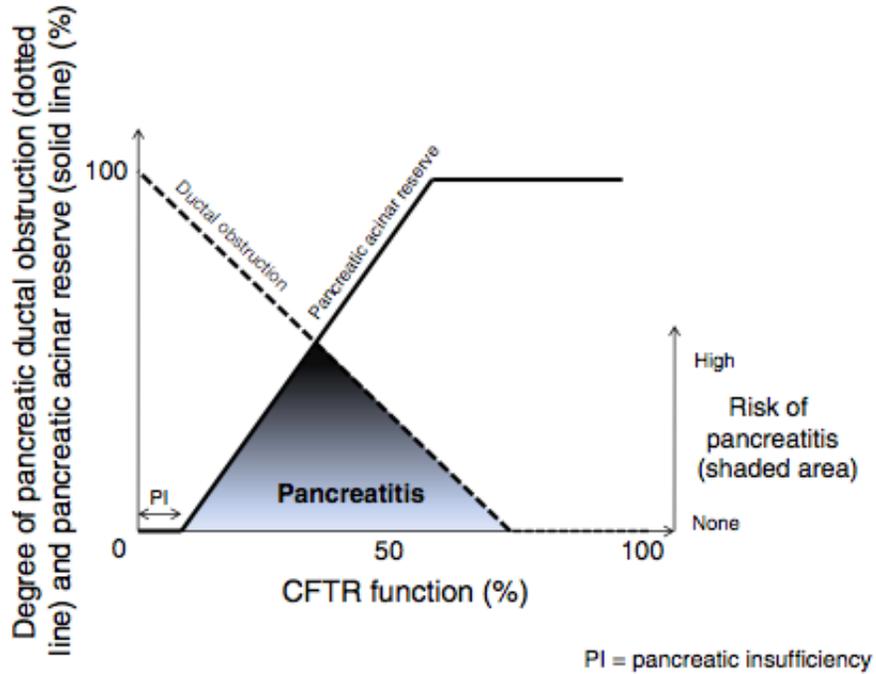
= gras de remplacement, irréversible, diffus



# Corrélation génotype, taux de protéine CFTR fonctionnelle et phénotype



# Age de début des symptômes



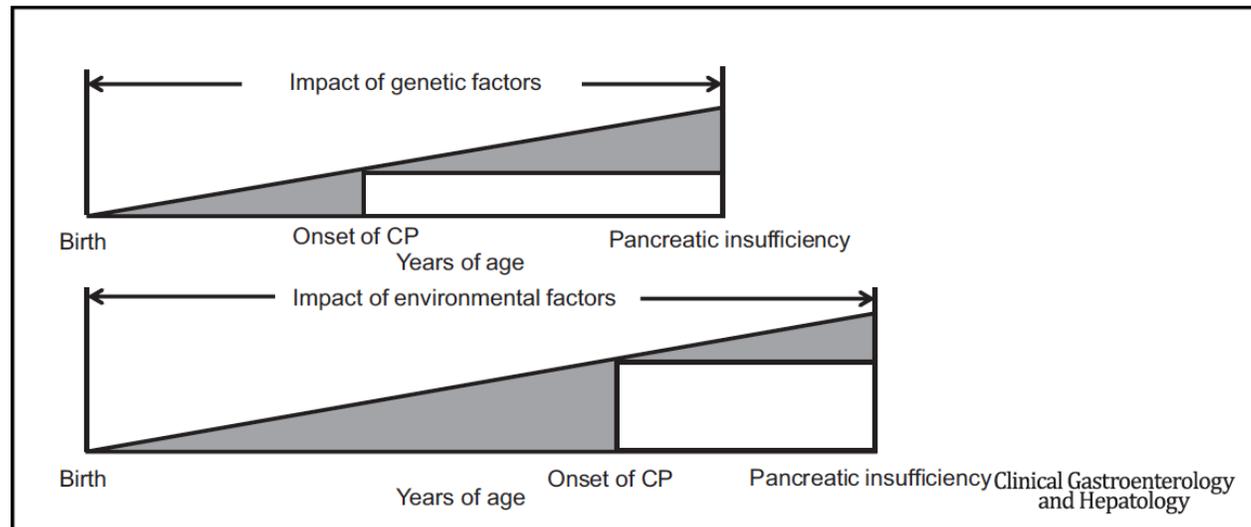
# Variabilité d'expression des gènes de susceptibilités et interaction avec facteurs environnementaux

## The Impacts of Genetic and Environmental Factors on the Progression of Chronic Pancreatitis



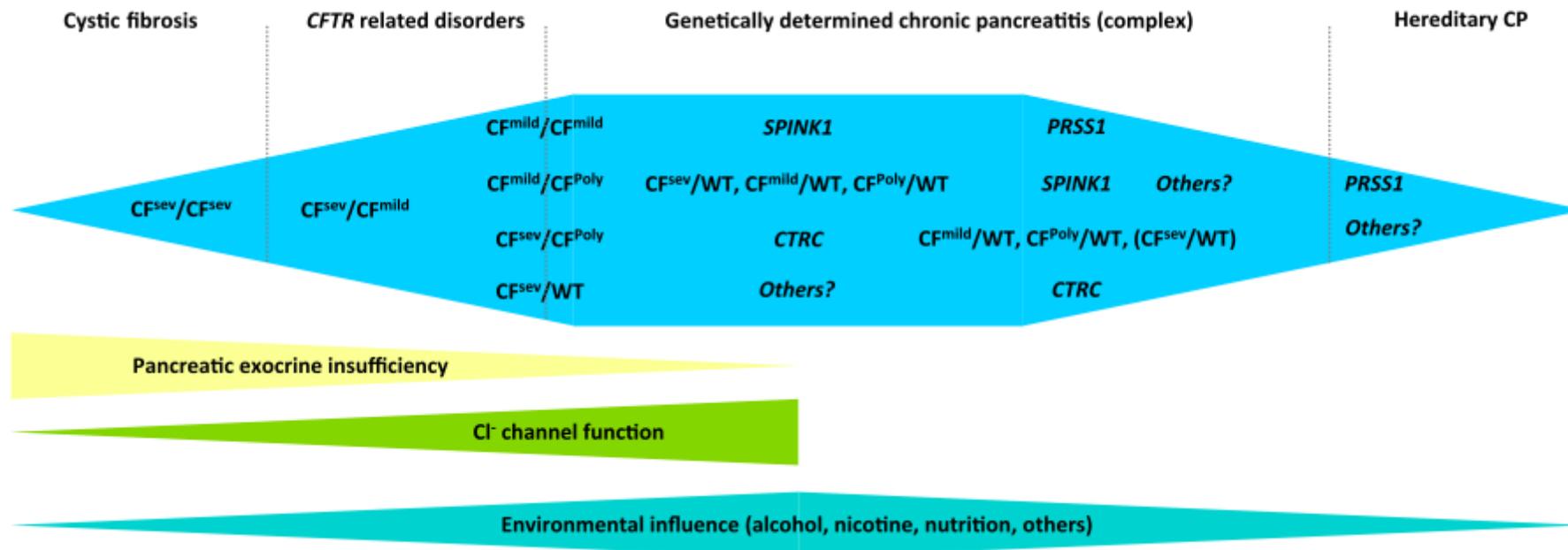
Nan Ru,<sup>\*,‡,§,a</sup> Xiao-Nan Xu,<sup>\*,a</sup> Yu Cao,<sup>\*,‡,a</sup> Jia-Hui Zhu,<sup>\*,‡</sup> Liang-Hao Hu,<sup>\*,‡</sup> Sheng-Yong Wu,<sup>||</sup> Yang-Yang Qian,<sup>\*</sup> Jun Pan,<sup>\*</sup> Wen-Bin Zou,<sup>\*,‡</sup> Zhao-Shen Li,<sup>\*,‡</sup> and Zhuan Liao<sup>\*,‡</sup>

<sup>\*</sup>Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, <sup>||</sup>Department of Health Statistics, Naval Medical University, Shanghai, China; <sup>‡</sup>Shanghai Institute of Pancreatic Diseases, Shanghai, China; <sup>§</sup>Department of Gastroenterology, 987th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army, Baoji, Shaanxi, China



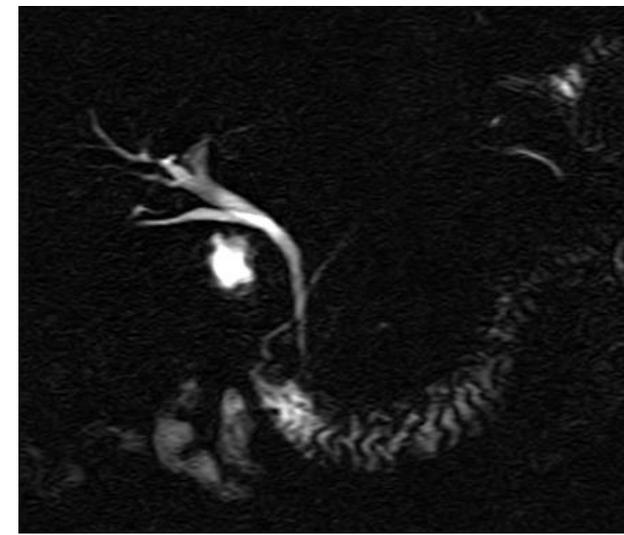
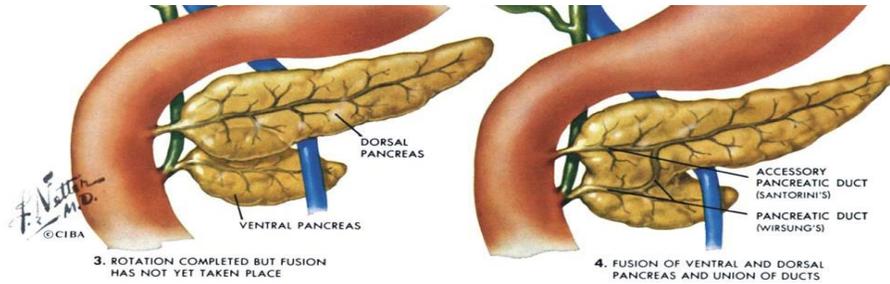
# Variabilité d'expression des gènes de susceptibilités et interaction avec facteurs environnementaux

- Interactions avec autres types de mutations
- Rôle du tabac, prise d'alcool, type de régime: nécessité de travaux complémentaires



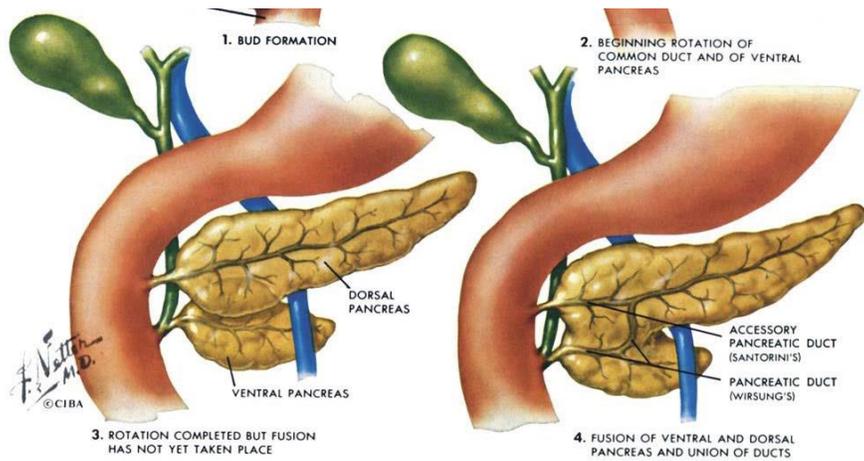
# Délit de complicité

## Divisum + CFTR



Bertin, Am J Gastro 2011  
Alazmi Gastrointest Endosc, 2006

	Idiopathic n= 40	<i>PRSS1</i> mutation n= 19	<i>SPINK1</i> mutation n= 25	<i>CFTR</i> mutation n= 30	Alcoholic n= 29	No Pancreatic disease n= 45	p
Sex ratio (M/F)	18/22	10/9	14/11	16/14	6/23	20/25	NS
Age at time of MRCP Median (range)	47 (18-79)	23 (15-75)	38 (20-57)	38 (17-62)	48 (35-67)	50 (20-79)	0.0001
Pancreas divisum (n=; %)	2 5%	3 16%	4 16%	14 47%	2 7%	3 7%	0.0001
Parenchymal signs of chronic pancreatitis (n=; %)	13 33%	15 79%	12 48%	16 53%	22 76%	-	0.0008

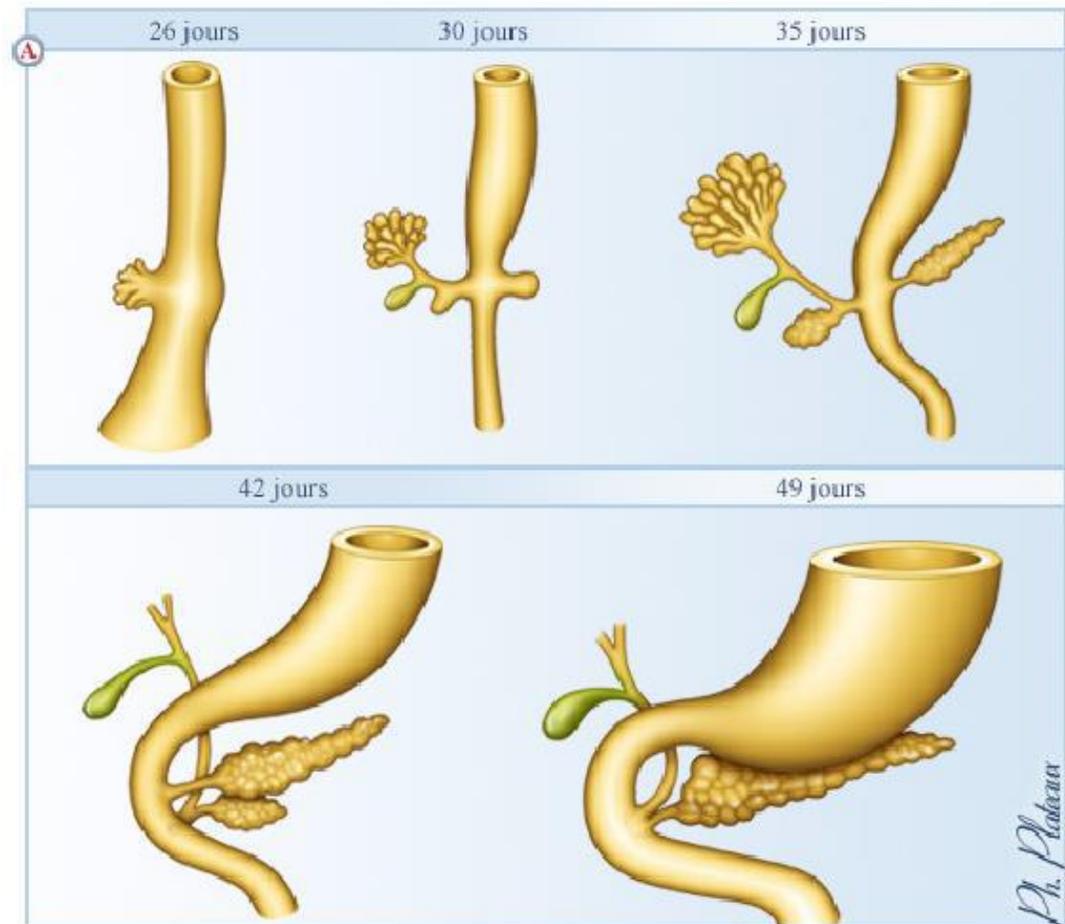
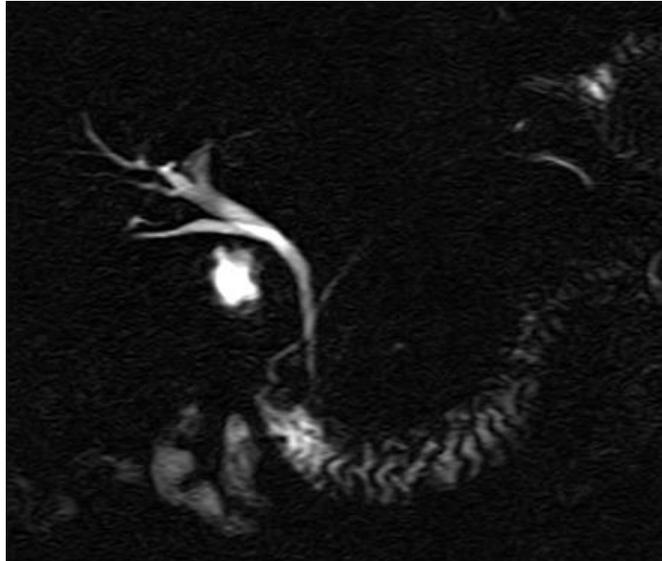
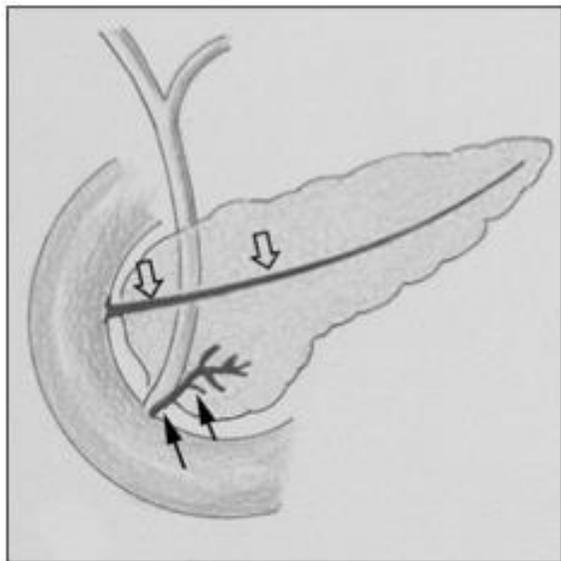


Découvert par **Joseph Hyrtl (1810-1894)**

Type 1 de la classification de Dawson

La + fréquente des anomalies anatomiques

Défaut de fusion entre pancréas dorsal et ventral

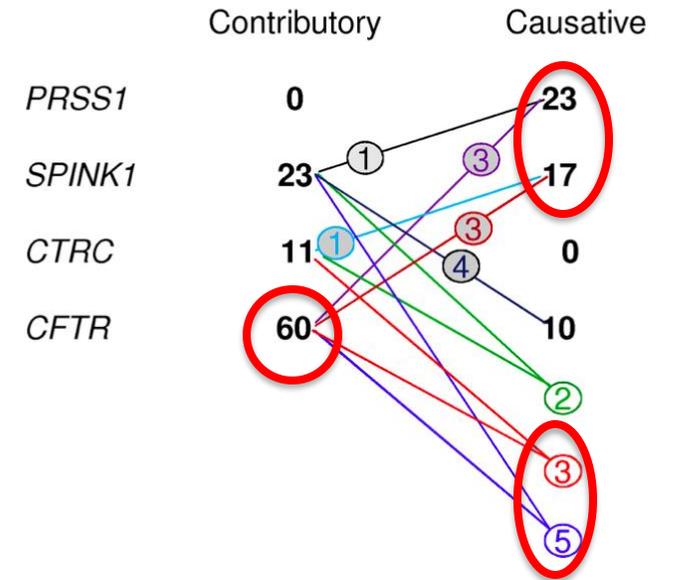
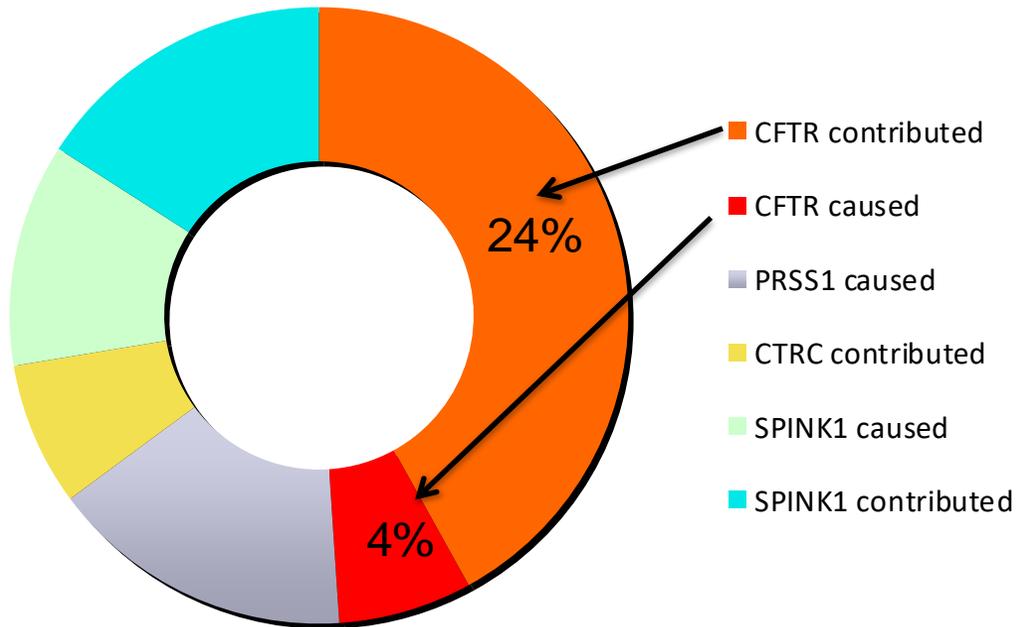


Fusion ébauche ventrale/dorsale  
6-7ème semaine

# Prévalence des mutations de CFTR au cours des pancréatites dites idiopathiques chez les patients jeunes

Cohorte de 253 patients

Début des symptômes < 20 ans



## Le rôle de CFTR dans la survenue d'une PC est il surestimé?

660 patients (pancréatite idiopathique ou pancréatite héréditaire) vs 1758 témoins

Fréquence des variants de CFTR (p.R75Q, p.I148T, 5T-allele et p.E528E) comparables entre les 2gr

<i>CFTR</i> (CF-causing)	Total (all)	78/660 (11.8%)	67/1758 (3.8%)	<0.0001	3.4 (2.4 to 4.8)
<i>CFTR</i> (all)	Total (excluded)*	103/660 (15.6%)	112/1758 (6.4%)	<0.0001	2.7 (2 to 3.6)

Hétérozygotes composites 9/660 (1.4%)

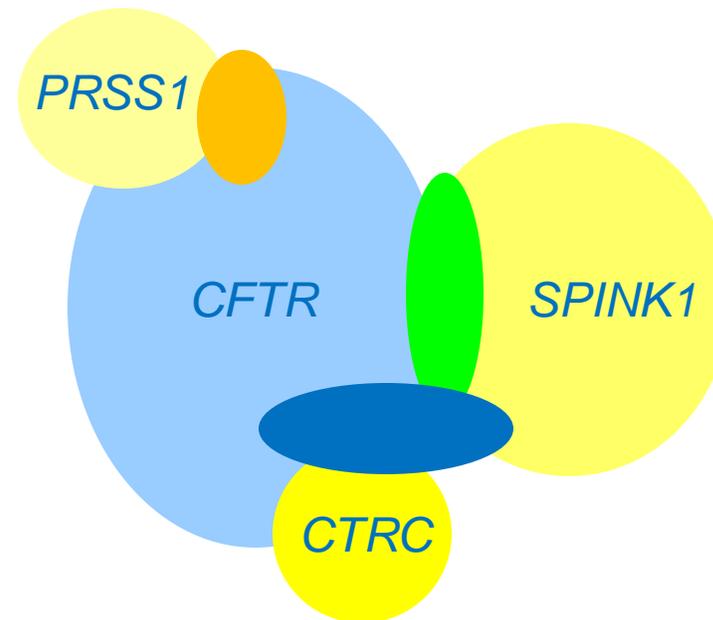
Trans-hétérozygotie: 43/660 (6.5%) vs 3/1667 (0.2%) témoins: Risque de PC= OR 38.7,  $p < 0.0001$

Accumulation de variants de CFTR au cours de la CP moins importante que décrit initialement: OR 2.7 - 4.5

Seuls les variants ayant une traduction clinique ont un rôle dans le développement de la PC

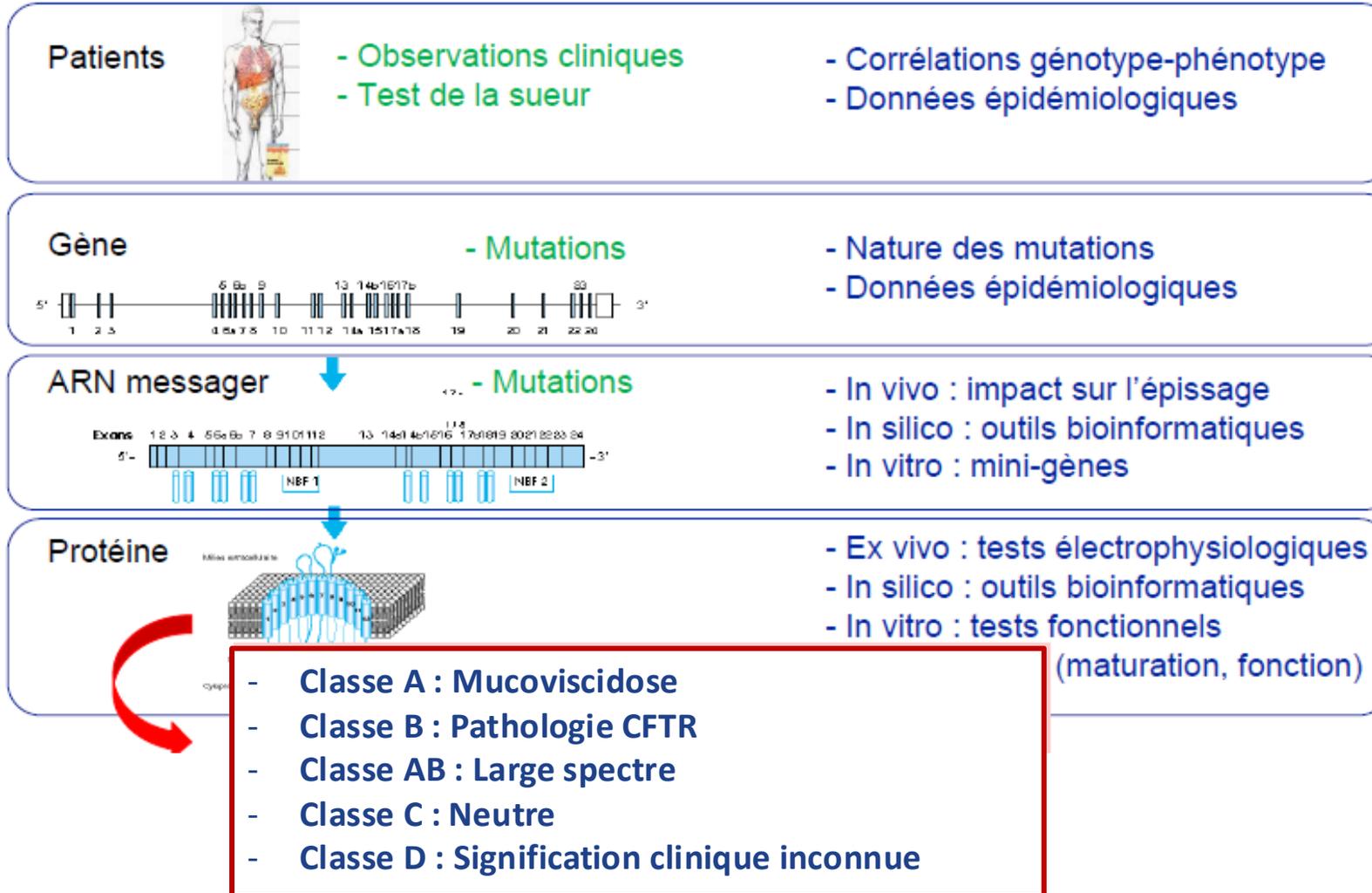
# Problématique : rôle de CFTR dans la pancréatite ?

- Hétérogénéité génique et surestimation du risque de pancréatite
- Rôle d'autres gènes associés
  - Trans-hétérozygotie : SPINK 1, CTRC, PRSS1
- Facteurs environnementaux
  - Toxiques : tabac, alcool
- Facteurs anatomiques
  - Pancréas divisum



*Rosenthal et al, Nature genet 2008  
Audrezet et al, Eur J Hum Genet 2002  
Bertin et al, Am J Gastroenterol 2011*

# Sévérité des mutations: classification phénotypique





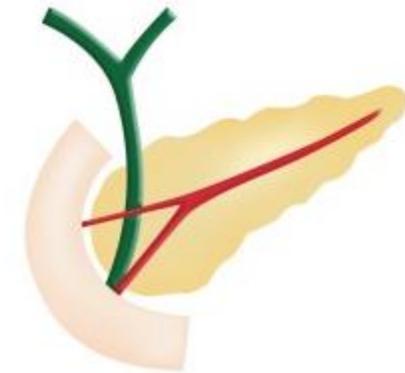
# Cohorte Beaujon: caractéristiques cliniques

	<b>Pancréatites CFTR n = 240</b>	<b>Pancréatites idiopathiques n = 103</b>	<b>p</b>
<b>Caractéristiques épidémiologiques</b>			<b>NS</b>
Age aux premiers symptômes	36,3 [4,5 - 82,1]	35,6 [5,4 - 73,2]	
Ratio homme/femme	53,8% / 46,2%	55,3% / 44,7%	
Tabac	46,3%	49,5%	
Alcool	10,0%	15,5%	
Antécédent familial			
Pancréatite	9,2%	3,9%	
Cancer du pancréas	4,6%	5,8%	
<b>Caractéristiques cliniques</b>			<b>NS</b>
Douleur pancréatique	49,2%	41,7%	
Pancréatite aigue	86,3%	78,6%	
Pancréatite chronique	50,4%	52,4%	
Insuffisance exocrine	25,0%	21,4%	
Diabète	13,8%	22,3%	
Cancer du pancréas	2,9%	1,9%	

Aucune différence

# Caractéristiques morphologiques

	Pancréatites CFTR n = 240	Pancréatites idiopathiques n = 103	p
<b>Caractéristiques morphologiques</b>			
<b>Calcifications</b>			
Canalaires	22,9%	22,3%	
Intra-parenchymateuses	24,2%	34,0%	0,03
<b>Dilatation canalaire</b>			
Canal pancréatique principal	36,7%	34,0%	
Canaux secondaires	32,5%	30,1%	
<b>Atrophie parenchymateuse</b>	26,3%	31,1%	
<b>Pancréas Divisum</b>	29,7%	16,5%	0,06
<b>Anomalie pulmonaire</b>	0	0	



## Données de la littérature :

- 47 % si CFTR+
- 5 % PCI
- 7 % population générale

	Génotype causal	Génotype contributif	Génotype neutre	
Génotype	n = 16	n = 139	n = 78	p
<b>Suivi, médiane [extrêmes]</b>				
Age aux 1ers symptômes	35 [5,1 - 66,5]	36,6 [9,4 - 78,1]	38,9 [4,5 - 82,1]	
<b>Age à l'apparition de la PC</b>	28,6 [14,7 - 36,1]	44,6 [19,4 - 84,9]	45,6 [4,5 - 76]	0,0037
Age à l'apparition de l'IPE	53,1 [25,6 - 67,9]	48,1 [18,1 - 83,2]	44,6 [24,8 - 75,5]	
Age à l'apparition du diabète	-	42,8 [14,6 - 62,4]	35,5 [20 - 58,7]	
<b>Caractéristiques cliniques</b>				<b>NS</b>
Douleur pancréatique	37,5%	49,6%	48,7%	
PA	100%	84,9%	85,9%	
PC	37,5%	51,8%	48,7%	
IPE	25%	24,5%	25,6%	
Diabète	0	15,1%	14,1%	
<b>Caractéristiques morphologiques</b>				<b>NS</b>
Calcification canal / parenchyme	6,3% / 6,3%	28,1% / 28,1%	17,9% / 21,8%	
Dilatation CPP / CS	25% / 18,8%	38,8% / 37,4%	34,6% / 25,6%	
Atrophie parenchymateuse	25%	28,1%	23,1%	
<b>Facteurs associés</b>				
Tabac	43,8%	46,8%	46,2%	
Alcool	0	9,4%	14,1%	
<b>Pancréas divisum</b>	50%	27,3%	21,8%	0,06

# Effet des toxiques dans le groupe CFTR

	Tabac n = 59	Tabac et alcool (< 20g/jour) n = 13	Pas d'intoxication n = 83	p
<b>Suivi, médiane</b>				
Age aux 1ers symptômes	40,4 [5,1 – 67,8]	37,5 [18,8 – 67,1]	31,3 [9,4 – 78,1]	0,014
Age à l'apparition de la PC	44,6 [21,7 – 62,8]	44,6 [24,4 – 67,1]	37,4 [14,7 – 84,9]	
Age à l'apparition de l'IPE	53,3 [25,6 – 68,8]	33,4 [18,8 – 48,1]	46,1 [18,1 – 83,2]	
Age à l'apparition du diabète	51,2 [36,4 – 62,1]	47,4 [38,1 – 62,4]	39,8 [14,6 – 48,3]	
<b>Caractéristiques cliniques</b>				
Douleur pancréatique	44,1%	61,5%	49,4%	
PA	84,7%	84,6%	86,7%	
<b>PC</b>	52,5%	84,6%	43,4%	0.019
IPE	33,9%	23,1%	18,1%	
Diabète	11,9%	30,8%	12,0%	
<b>Caractéristiques morphologiques</b>				
<b>Calcifications</b>				
canaux/parenchyme	28,8% / 25,4%	61,5% / 61,5%	18,1% / 20,5%	0.003/0.007
<b>Dilatation CPP/CS</b>	37,3% / 39,0%	69,2% / 61,5%	32,5% / 28,9%	0.03 / 0.05
Atrophie parenchymateuse	28,8%	38,5%	24,1%	
<b>Facteurs associés</b>				
Antécédent familiaux				NS
Pancréas divisum				
Génotype causal, contributif				

# Risque de cancer du pancréas

- Sur-risque de cancer liée a une mutation du gène CFTR n'est pas démontré
- Mais

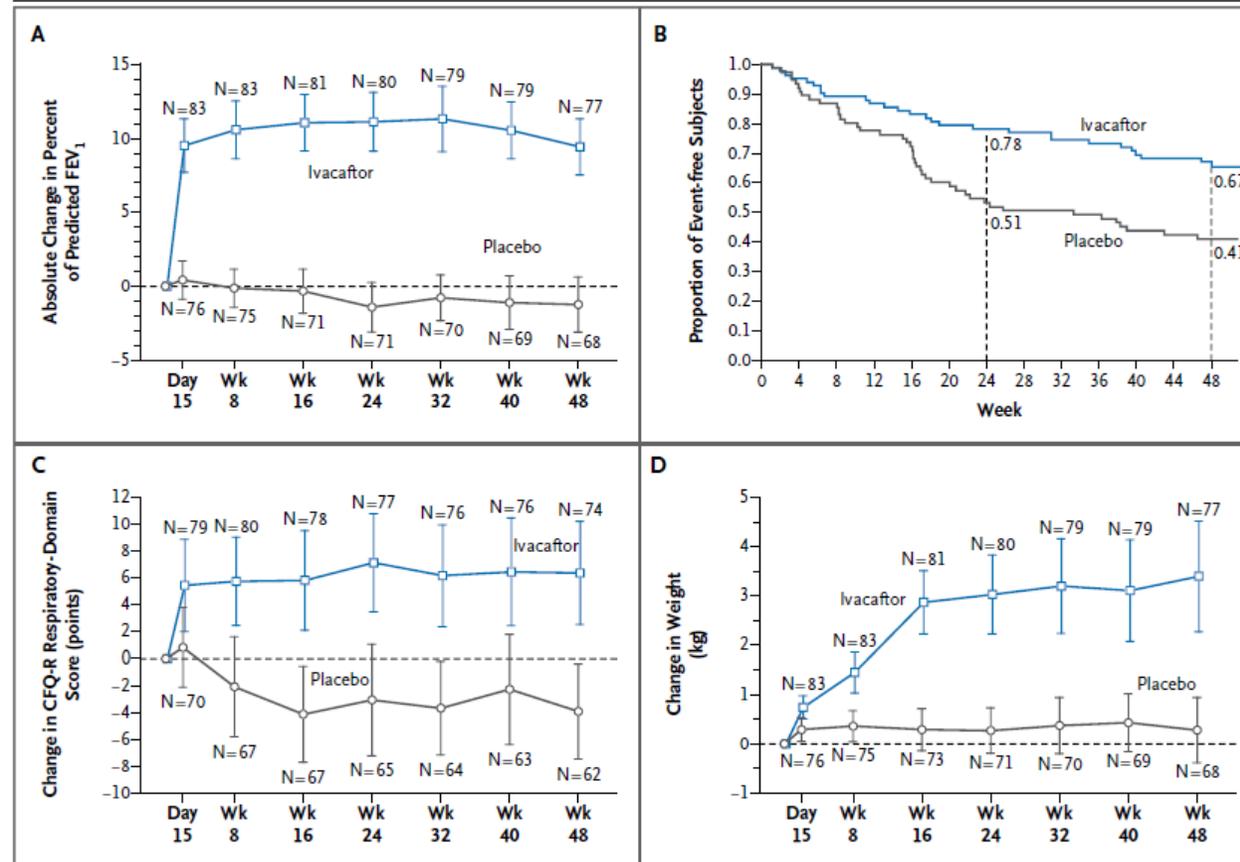
- 7 patients dans le groupe CFTR *versus* 2 dans le groupe témoin (NS)
- Age médian au diagnostic : 60 ans [38 – 85]
- Caractéristiques
  - Génotype contributif (6/7)
  - Pancréatite chronique (6/7)
  - Tabac (4/7)

# Traitements modulateurs



## A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation

Bonnie W. Ramsey, M.D., Jane Davies, M.D., M.B., Ch.B., N. Gerard McElvaney, M.D., Elizabeth Tullis, M.D., Scott C. Bell, M.B., B.S., M.D., Pavel Dřevínek, M.D., Matthias Griese, M.D., Edward F. McKone, M.D., Claire E. Wainwright, M.D., M.B., B.S., Michael W. Konstan, M.D., Richard Moss, M.D., Felix Ratjen, M.D., Ph.D., Isabelle Sermet-Gaudelus, M.D., Ph.D., Steven M. Rowe, M.D., M.S.P.H., Qunming Dong, Ph.D., Sally Rodriguez, Ph.D., Karl Yen, M.D., Claudia Ordoñez, M.D., and J. Stuart Elborn, M.D., for the VX08-770-102 Study Group\*



**Figure 1.** Changes from Baseline in Percent of Predicted FEV<sub>1</sub>, Respiratory Symptoms, and Weight, and Time to the First Pulmonary Exacerbation, According to Study Group.

# Ivacaftor CFTR Potentiator Therapy is Efficient for Pancreatic Manifestations in Cystic Fibrosis

Ilias Kounis, MD<sup>1,2</sup>, Philippe Lévy, MD<sup>1,2</sup>  
and Vinciane Rebours, MD PhD<sup>1,2</sup>

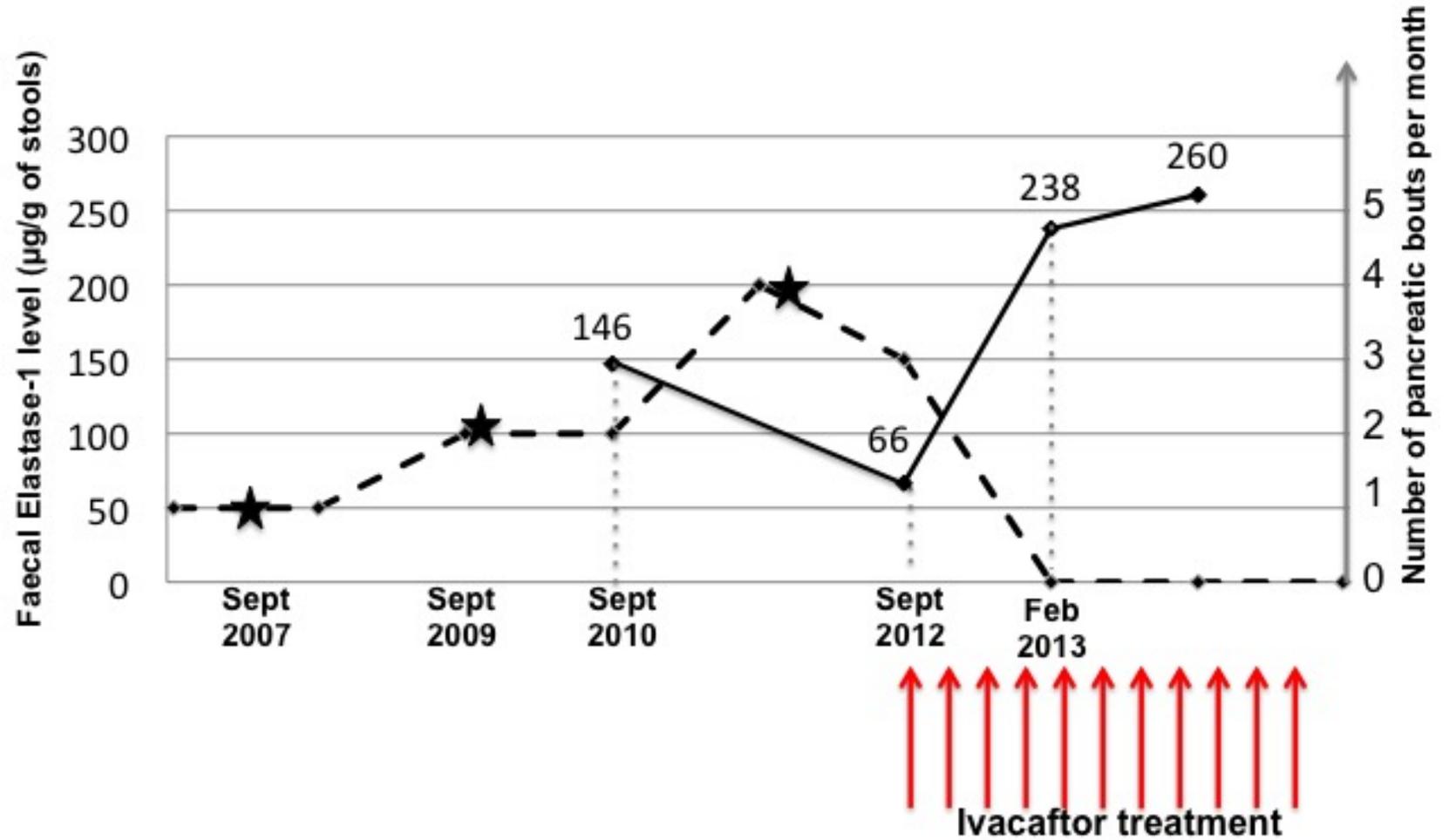
*Am J Gastroenterol* <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0123-7>

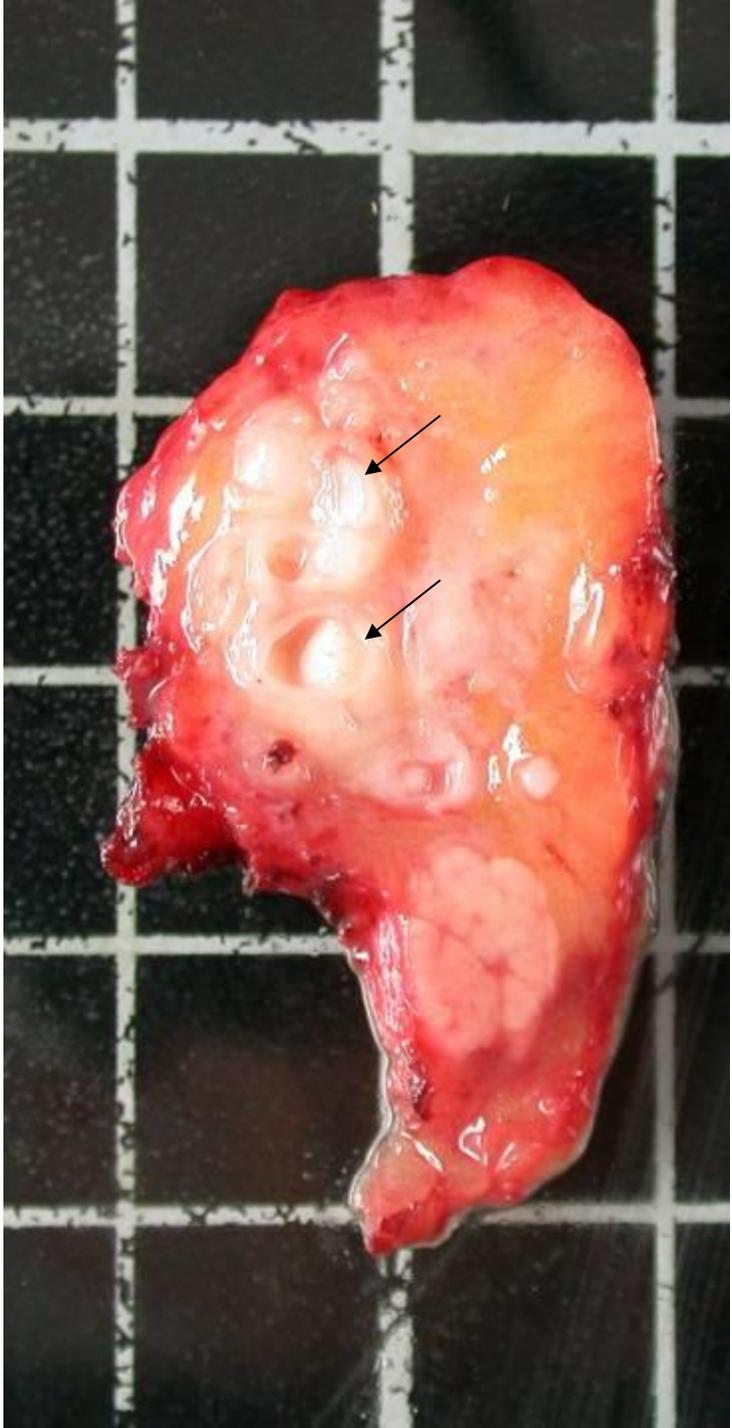
- Homme de 46 ans
- Mutation G551D:R347H
- Manifestations
  - Agénésie des canaux déférents,
  - Infections ORL récidivantes,
  - Pancréatites non graves récidivantes, IPE modérée, pas de diabète
- Mise sous Kalidéco: disparition des symptômes ORL et pulmonaires ... et pancréatiques
- Pancréatectomie caudale
  - Dilatation canalaire suspecte de TIPMP

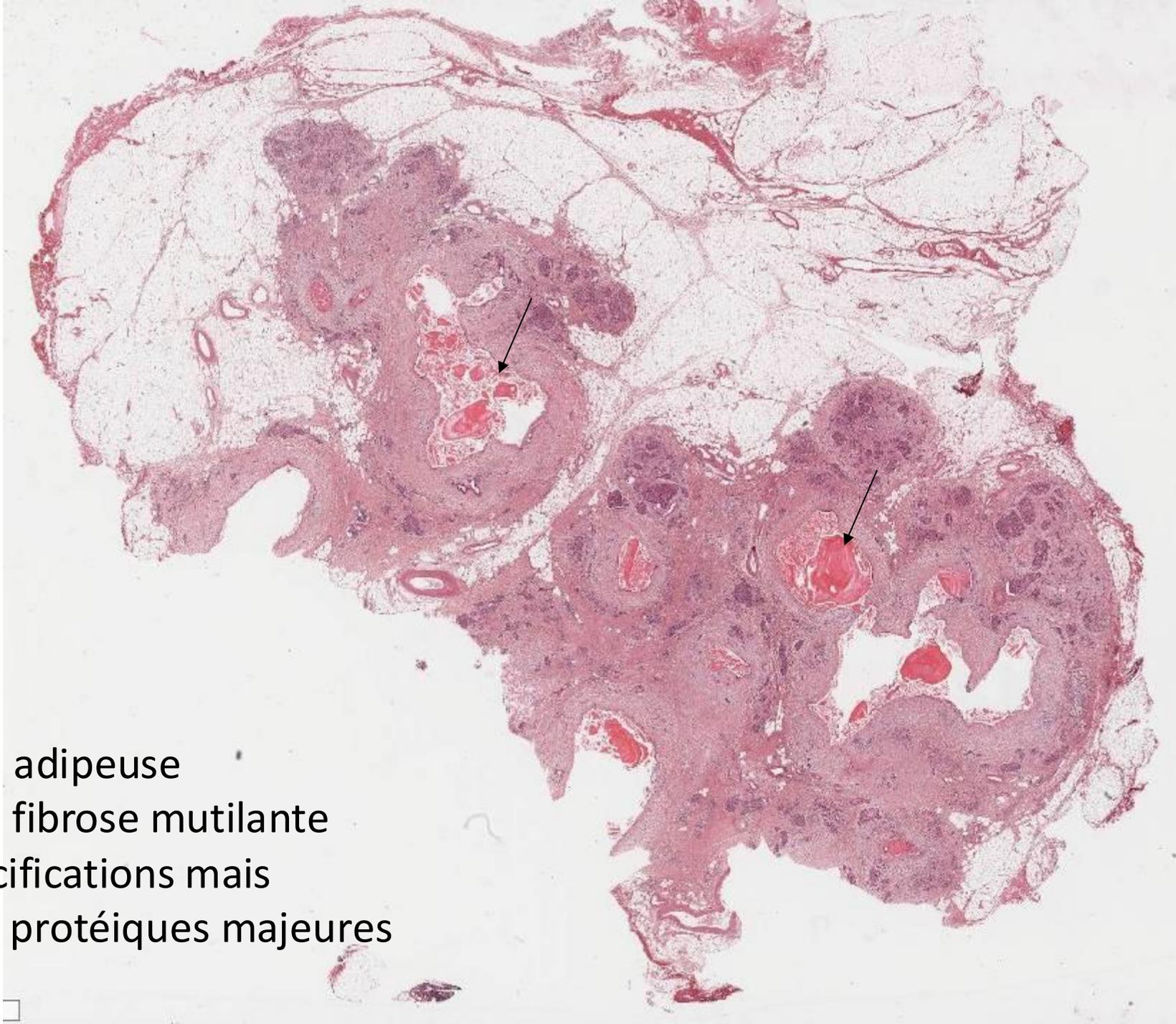
# Ivacaftor CFTR Potentiator Therapy is Efficient for Pancreatic Manifestations in Cystic Fibrosis

Ilias Kounis, MD<sup>1,2</sup>, Philippe Lévy, MD<sup>1,2</sup> and Vinciane Rebours, MD PhD<sup>1,2</sup>

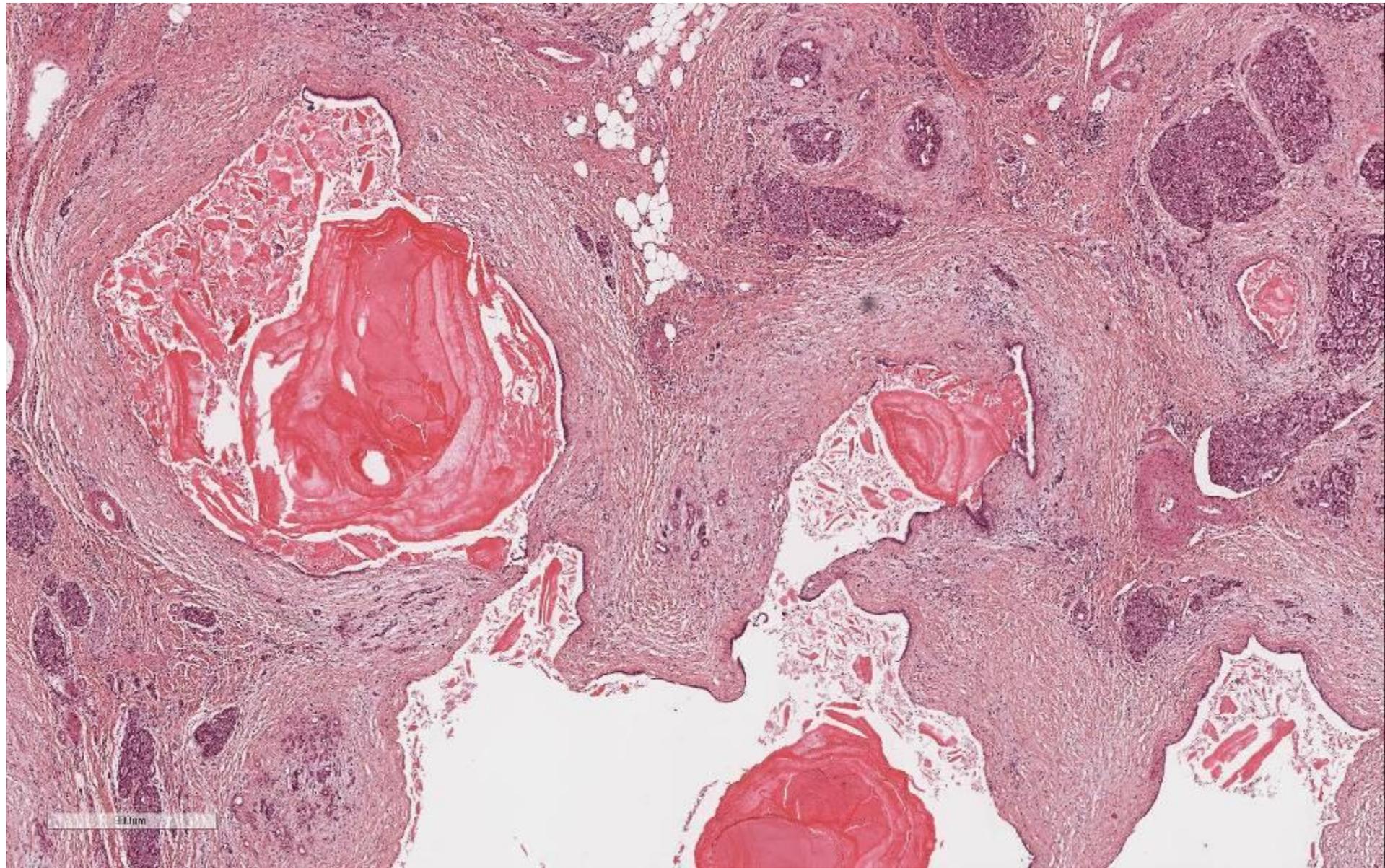
*Am J Gastroenterol* <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0123-7>

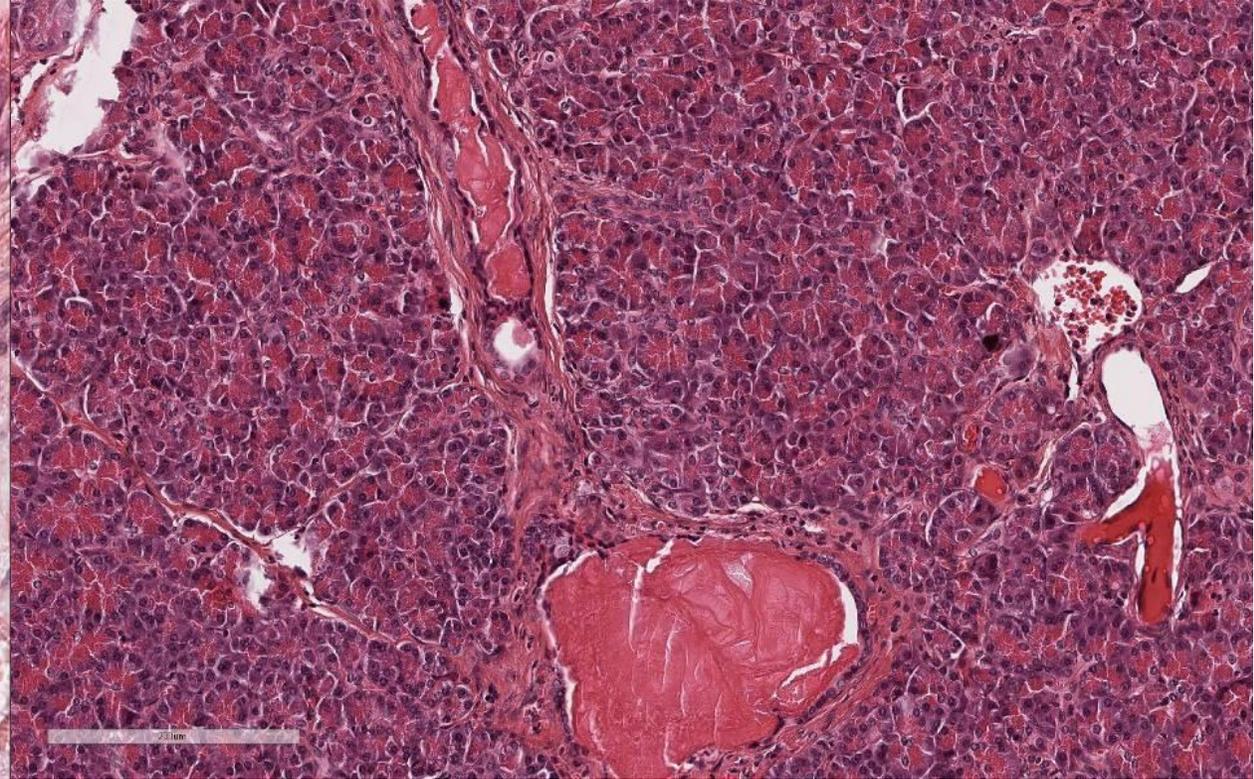
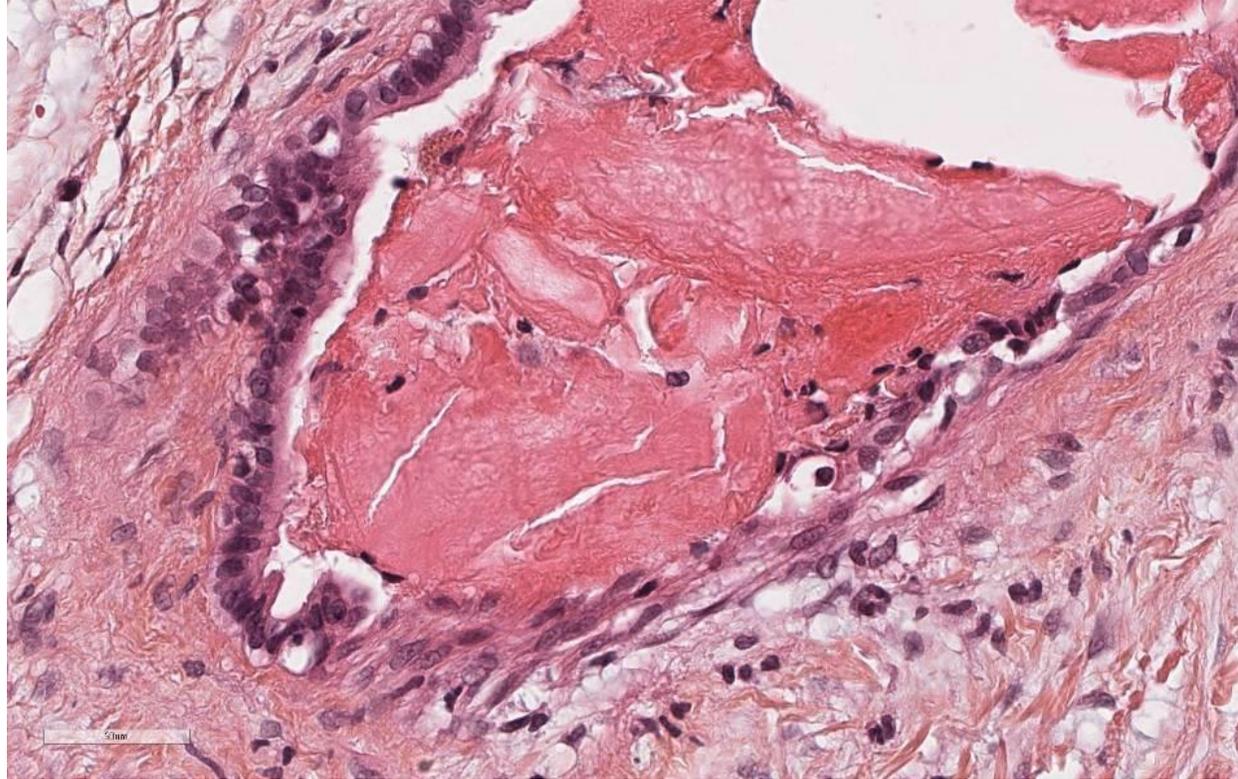






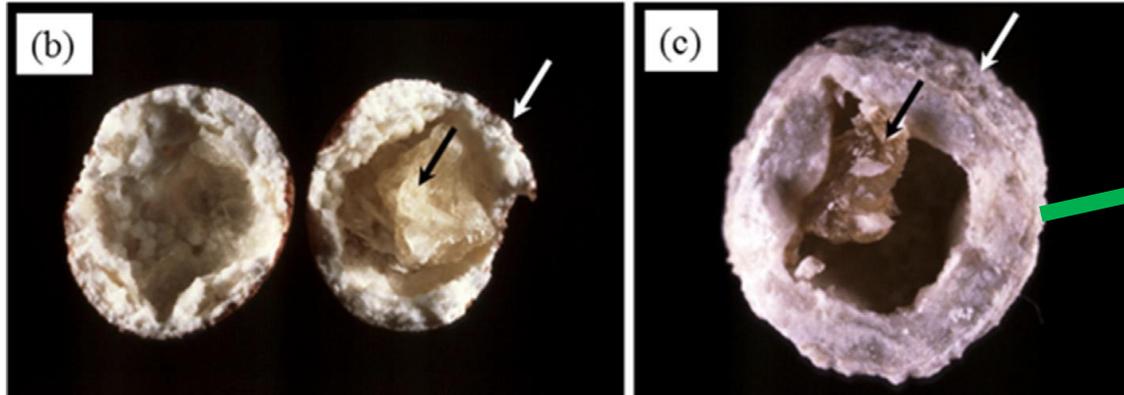
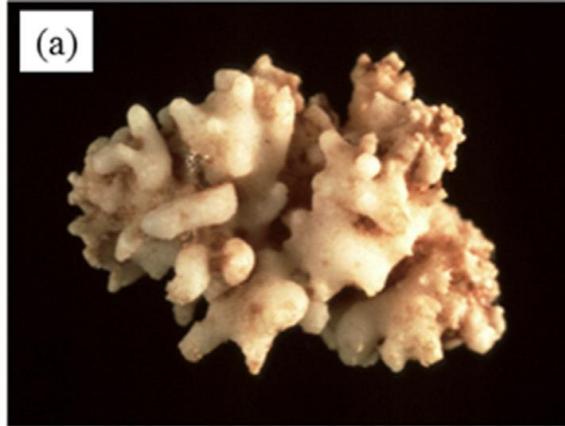
- Infiltration adipeuse
- Lésions de fibrose mutilante
- Pas de calcifications mais concrétions protéiques majeures





# Investigation at the micrometer scale of pancreatic calcifications in chronic pancreatitis by $\mu$ FTIR spectroscopy and field emission scanning electron microscopy

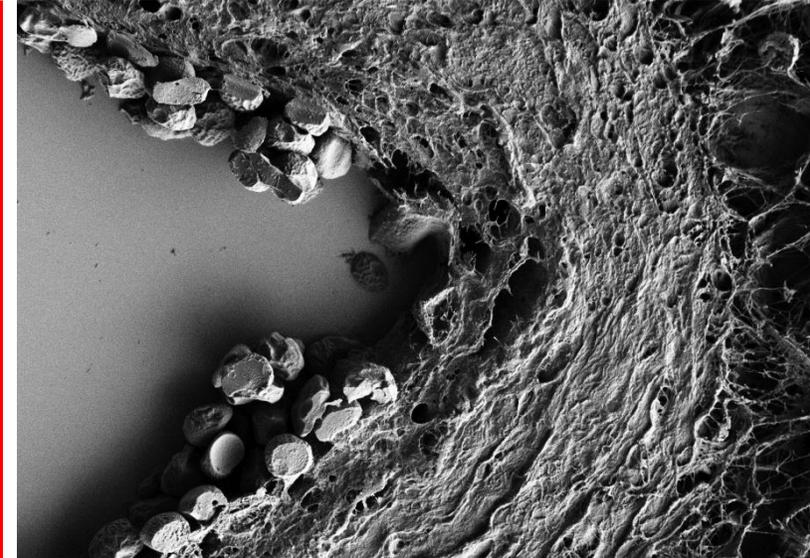
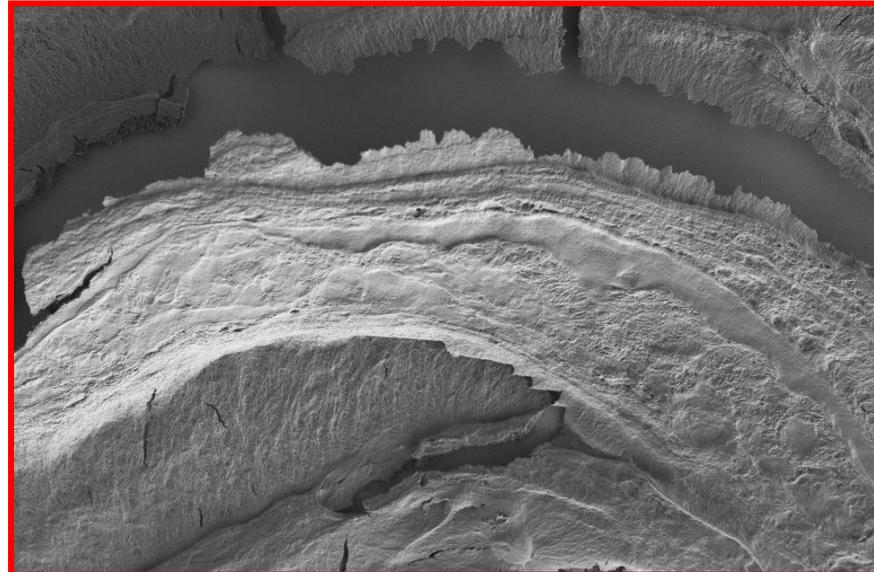
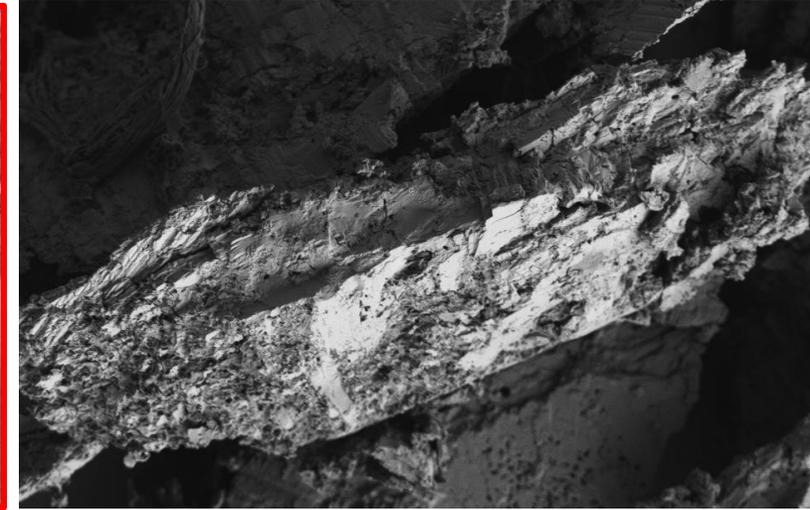
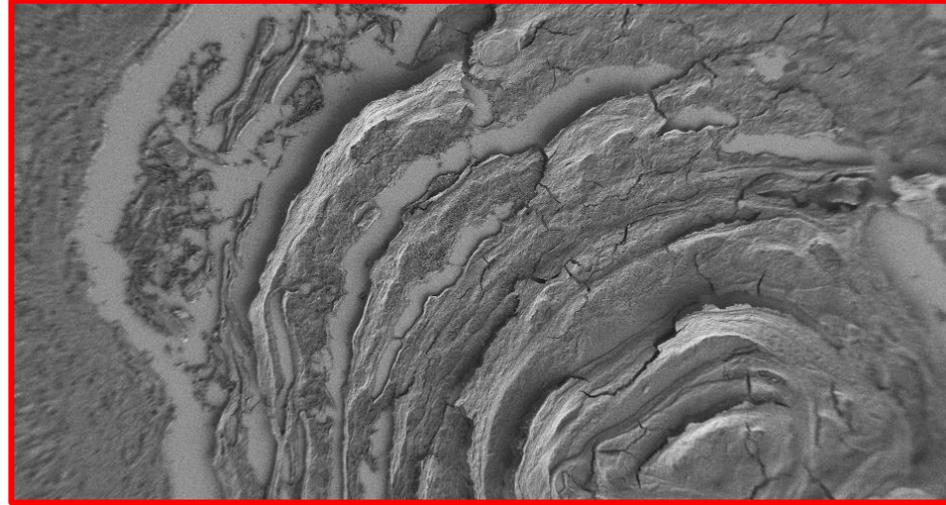
Jérôme Cros <sup>a, b, \*</sup>, Dominique Bazin <sup>c, d</sup>, Alex Kellum <sup>e</sup>, Vinciane Rebours <sup>f, b</sup>, Michel Daudon <sup>g, h, i</sup>



# Investigation at the micrometer scale of pancreatic calcifications in chronic pancreatitis by $\mu$ FTIR spectroscopy and field emission scanning electron microscopy

Jérôme Cros <sup>a,b,\*</sup>, Dominique Bazin <sup>c,d</sup>, Alex Kellum <sup>e</sup>, Vinciane Rebours <sup>f,b</sup>, Michel Daudon <sup>g,h,i</sup>

C. R. Chimie 19 (2016) 1642-1655



# Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele

P.G. Middleton, M.A. Mall, P. Dřevínek, L.C. Lands, E.F. McKone, D. Polineni, B.W. Ramsey, J.L. Taylor-Cousar, E. Tullis, F. Vermeulen, G. Marigowda, C.M. McKee, S.M. Moskowitz, N. Nair, J. Savage, C. Simard, S. Tian, D. Waltz, F. Xuan, S.M. Rowe, and R. Jain, for the VX17-445-102 Study Group\*

NEJM November 7, 2019

**Table 2. Primary and Key Secondary Efficacy End Points.\***

End Point	Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor (N=200)	Placebo (N=203)	Difference (95% CI)†	P Value
Primary end point: absolute change in percentage of predicted FEV <sub>1</sub> from baseline at wk 4 (95% CI)‡	13.6 (12.4 to 14.8)	-0.2 (-1.3 to 1.0)	13.8 (12.1 to 15.4)	<0.001
Key secondary end points				
Absolute change in percentage of predicted FEV <sub>1</sub> from baseline through wk 24 (95% CI)	13.9 (12.8 to 15.0)	-0.4 (-1.5 to 0.7)	14.3 (12.7 to 15.8)	<0.001
Pulmonary exacerbations through wk 24 — no. of events (annualized estimated event rate)§	41 (0.37)	113 (0.98)	0.37 (0.25 to 0.55)	<0.001
Absolute change in sweat chloride concentration from baseline through wk 24 (95% CI) — mmol/liter	-42.2 (-44.0 to -40.4)	-0.4 (-2.2 to 1.4)	-41.8 (-44.4 to -39.3)	<0.001
Absolute change in CFQ-R respiratory domain score from baseline through wk 24 (95% CI)¶	17.5 (15.6 to 19.5)	-2.7 (-4.6 to -0.8)	20.2 (17.5 to 23.0)	<0.001
Absolute change in body-mass index from baseline at wk 24 (95% CI)	1.13 (0.99 to 1.26)	0.09 (-0.05 to 0.22)	1.04 (0.85 to 1.23)	<0.001
Absolute change in sweat chloride concentration from baseline at wk 4 (95% CI) — mmol/liter	-41.2 (-43.1 to -39.2)	0.1 (-1.9 to 2.0)	-41.2 (-44.0 to -38.5)	<0.001
Absolute change in CFQ-R respiratory domain score from baseline at wk 4 (95% CI)¶	18.1 (15.9 to 20.4)	-1.9 (-4.2 to 0.3)	20.1 (16.9 to 23.2)	<0.001

ORIGINAL ARTICLE

# Triple Therapy for Cystic Fibrosis *Phe508del*-Gating and *-*Residual Function Genotypes

P.J. Barry, M.A. Mall, A. Álvarez, C. Colombo, K.M. de Winter-de Groot, I. Fajac, K.A. McBennett, E.F. McKone, B.W. Ramsey, S. Sutharsan, J.L. Taylor-Cousar, E. Tullis, N. Ahluwalia, L.S. Jun, S.M. Moskowitz, V. Prieto-Centurion, S. Tian, D. Waltz, F. Xuan, Y. Zhang, S.M. Rowe, and D. Polineni, for the VX18-445-104 Study Group\*

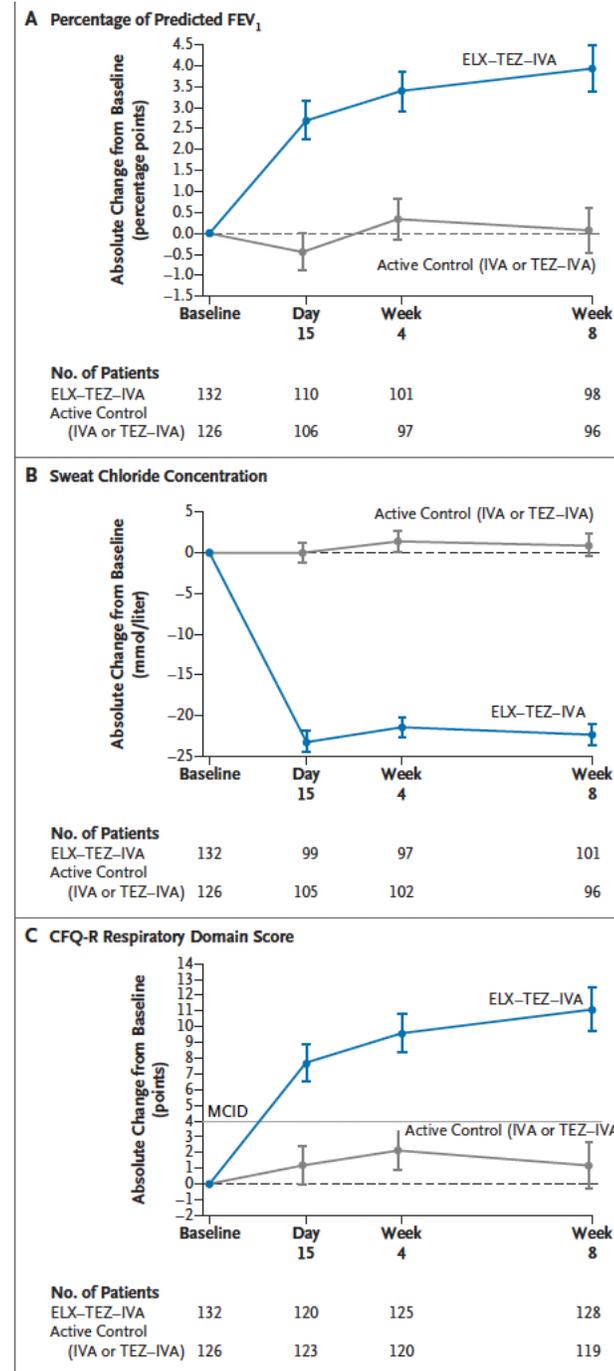
*Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor*

(*N* = 132)

Active Control: *Ivacaftor* or *Tezacaftor–Ivacaftor*

(*N* = 126)

NEJM August 26, 2021



Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators reduce the risk of recurrent acute pancreatitis among adult patients with pancreas sufficient cystic fibrosis

Venkata S. Akshintala<sup>a</sup>, Ayesha Kamal<sup>a</sup>, Mahya Faghih<sup>a</sup>, Garry R. Cutting<sup>b</sup>, Liudmila Cebotaru<sup>b</sup>, Natalie E. West<sup>b</sup>, Mark T. Jennings<sup>b</sup>, Rebecca Dezube<sup>b</sup>, David C. Whitcomb<sup>c</sup>, Noah Lechtzin<sup>b</sup>, Christian A. Merlo<sup>b</sup>, Vikesh K. Singh<sup>a,\*</sup>

Pancreatology 19 (2019) 1023-1026

Pts PS-CF

History of AP and initiation of CFTR modulators

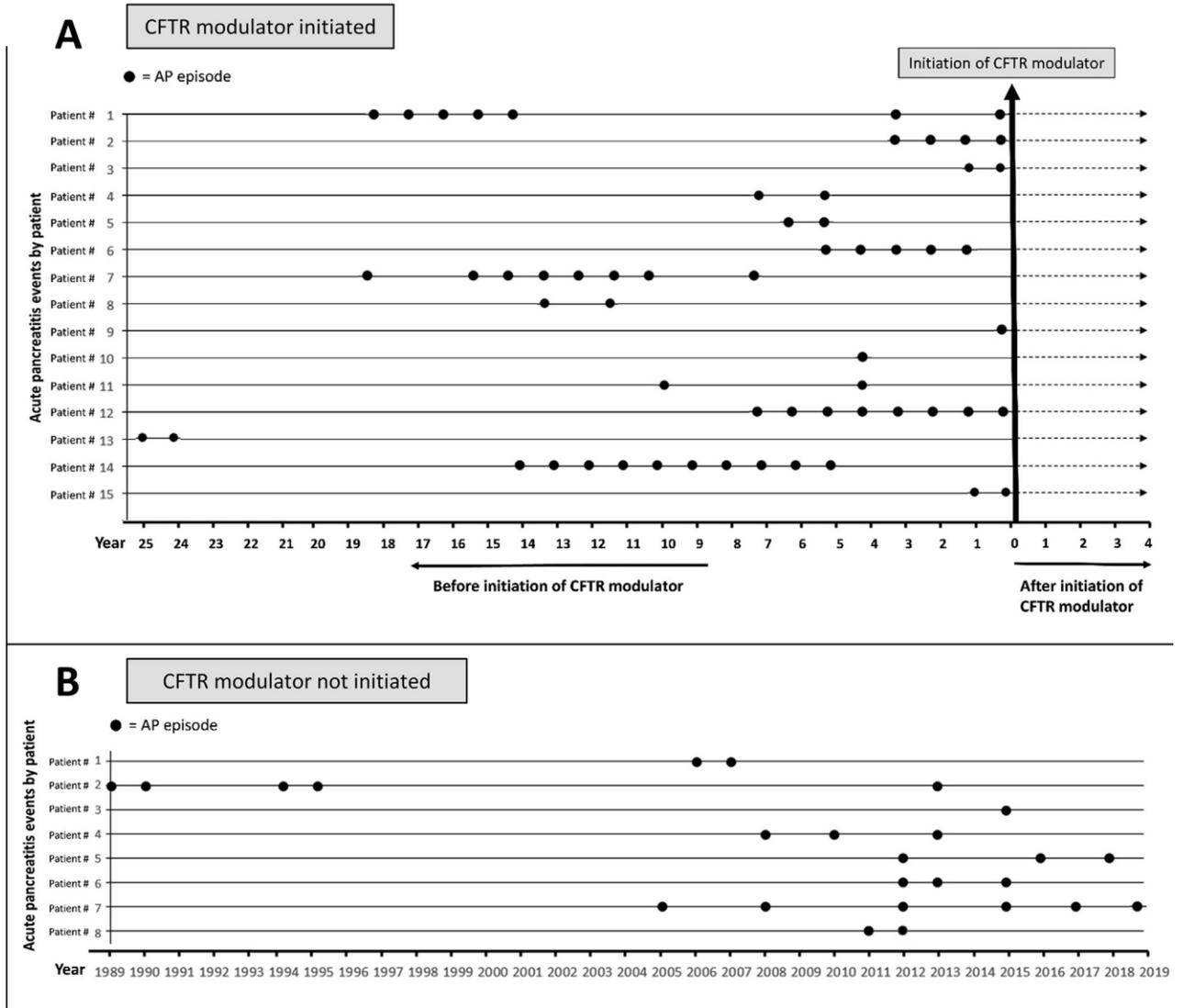
15 adults : 44.1 years old

None had pancreatic calcifications

None had PEI

Duration of follow-up after CFTR :

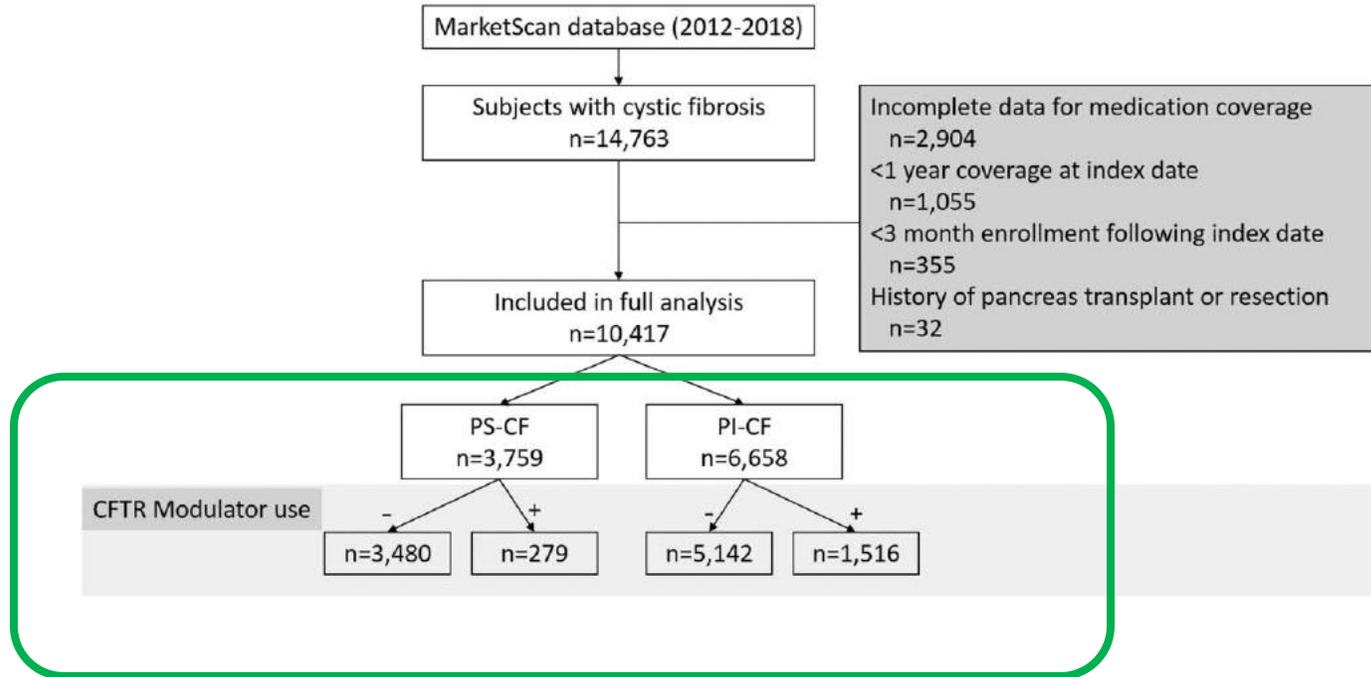
36.7 mo



# Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Use Is Associated With Reduced Pancreatitis Hospitalizations in Patients With Cystic Fibrosis

Am J Gastro -116 dec 2021

Mitchell L. Ramsey, MD<sup>1</sup>, Yevgeniya Gokun, MS<sup>2</sup>, Lindsay A. Sobotka, DO<sup>1</sup>, Michael R. Wellner, MD<sup>1</sup>, Kyle Porter, MAS<sup>2</sup>, Stephen E. Kirkby, MD<sup>3</sup>, Susan S. Li, MD<sup>4</sup>, Georgios I. Papachristou, MD, PhD<sup>1</sup>, Somashekar G. Krishna, MD, MPH<sup>1</sup>, Peter P. Stanich, MD<sup>1</sup>, Phil A. Hart, MD<sup>1</sup>, Darwin L. Conwell, MD, MSc<sup>1</sup> and Luis F. Lara, MD<sup>1</sup>



Any CFTR modulator use	1,795 (100%)
CFTR modulator	
Ivacaftor only	526 (29.3%)
Lumacaftor/ivacaftor only	814 (45.4%)
Tezacaftor/ivacaftor	317 (17.7%)
Ivacaftor and tezacaftor/ivacaftor	11 (0.6%)
Lumacaftor/ivacaftor and tezacaftor/ivacaftor	127 (7.1%)
Percentage of time on CFTR modulator <sup>a</sup> (mean [SD])	51 (34)
Time on CFTR modulators (yr) <sup>a</sup>	
Mean (SD)	1.4 (1.2)
Median (IQR)	1.1 (0.5–2.0)
Range	0.0–6.9

# Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Use Is Associated With Reduced Pancreatitis Hospitalizations in Patients With Cystic Fibrosis

Am J Gastro -116 dec 2021

Mitchell L. Ramsey, MD<sup>1</sup>, Yevgeniya Gokun, MS<sup>2</sup>, Lindsay A. Sobotka, DO<sup>1</sup>, Michael R. Wellner, MD<sup>1</sup>, Kyle Porter, MAS<sup>2</sup>, Stephen E. Kirkby, MD<sup>3</sup>, Susan S. Li, MD<sup>4</sup>, Georgios I. Papachristou, MD, PhD<sup>1</sup>, Somashekar G. Krishna, MD, MPH<sup>1</sup>, Peter P. Stanich, MD<sup>1</sup>, Phil A. Hart, MD<sup>1</sup>, Darwin L. Conwell, MD, MSc<sup>1</sup> and Luis F. Lara, MD<sup>1</sup>

**Table 3.** Rate ratio for time on CFTR modulator vs not on CFTR modulator among the full study population (n = 10,417)

Model	PS-CF	PI-CF
Observed	0.33 (0.10, 1.11), <i>P</i> = 0.07	0.38 (0.16, 0.89), <i>P</i> = 0.03
Multivariable (adjusted) <sup>a</sup>	0.32 (0.10, 0.99), <i>P</i> = 0.05	0.37 (0.15, 0.92), <i>P</i> = 0.03

CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; PI-CF, pancreas-insufficient cystic fibrosis; PS-CF, pancreas-sufficient cystic fibrosis.

<sup>a</sup>Adjusted for age (continuous), sex, Charlson Comorbidity Index, and geographic region.

**Table 6.** Estimated acute pancreatitis rates per 1,000 patient-years from multivariable model<sup>a</sup> among patients with some CFTR modulator use (n = 1,795)

	PS-CF	PI-CF
On CFTR modulator, AP per 1,000 patient-years (95% CI)	4.65 (0.87, 24.78)	0.34 (0.08, 1.43)
Not on CFTR modulator, AP per 1,000 patient-years (95% CI)	12.93 (3.47, 48.14)	0.67 (0.15, 3.02)

AP, acute pancreatitis; CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; PI-CF, pancreas-insufficient cystic fibrosis; PS-CF, pancreas-sufficient cystic fibrosis.

<sup>a</sup>Adjusted for age (continuous).

CFTR modulateurs : diminution du risque de PA

- 64% chez les « pancréas suffisant »

- 49% chez les « pancréas insuffisant »

# Conclusion

- 1/25 est porteur hétérozygote
- Prévalence dans la population générale : 4%
- 25% des PC idiopathiques sont associées à une mutation de CFTR
- Une mutation mineure n'est pas une cause suffisante mais favorisante
  - environnementaux: 50% des pancréatites CFTR ont un pancréas divisum associé, tabac
  - génétiques: autres mutations associées CTRC, SPINK1...
- Forts arguments pour des effets pancréatiques des modulateurs
  - Restauration de la fonction exocrine
  - Diminution du risque de PA