



# CFTR: une cible des anomalies de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose



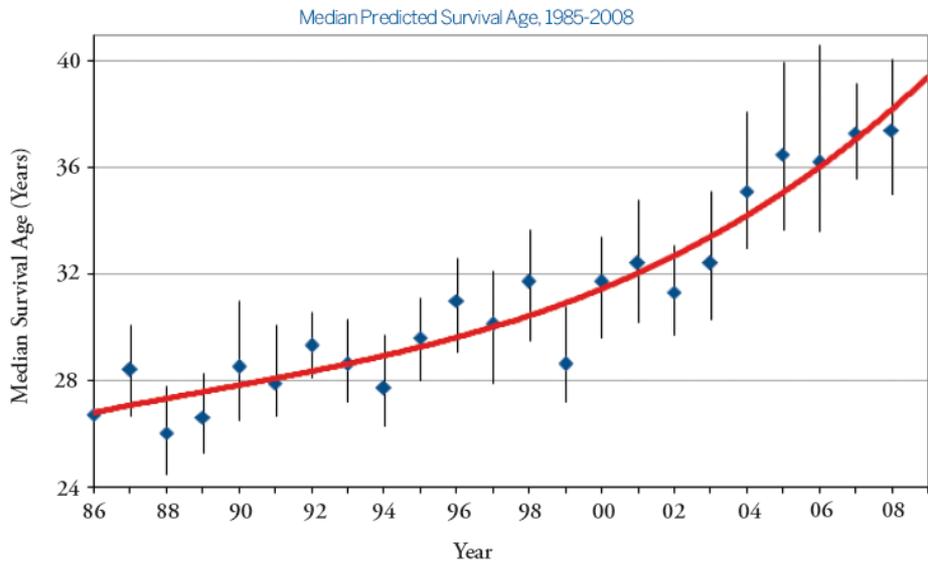
Laurence KESSLER  
Service d'endocrinologie et de diabétologie  
CRCM Alsace  
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg  
Laurence.kessler@chru-strasbourg.fr

# Les anomalies de la tolérance au glucose: un enjeu de prise en charge dans la mucoviscidose

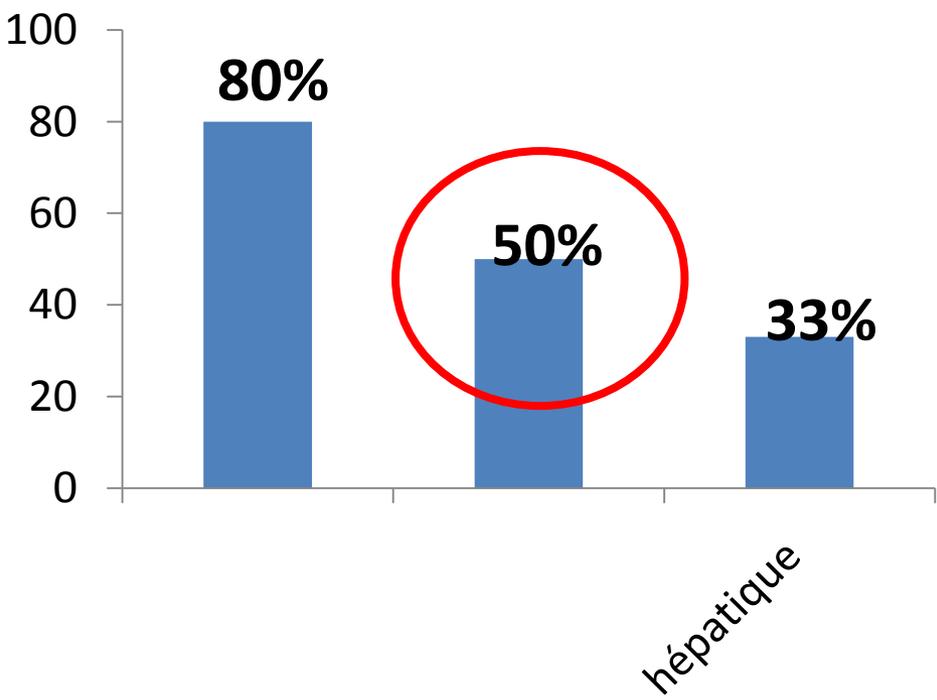
- Données épidémiologiques avec un nombre croissant de patients concernés
- Evolution particulière très précoce dans l'évolution de la maladie avec retentissement général
- Physiopathologie de plus en plus précise avec le rôle de CFTR
- Implication dans la prise en charge et le traitement

# Conséquences de l'augmentation de l'espérance de vie

## Espérance de vie



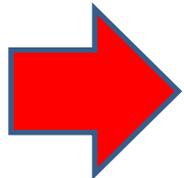
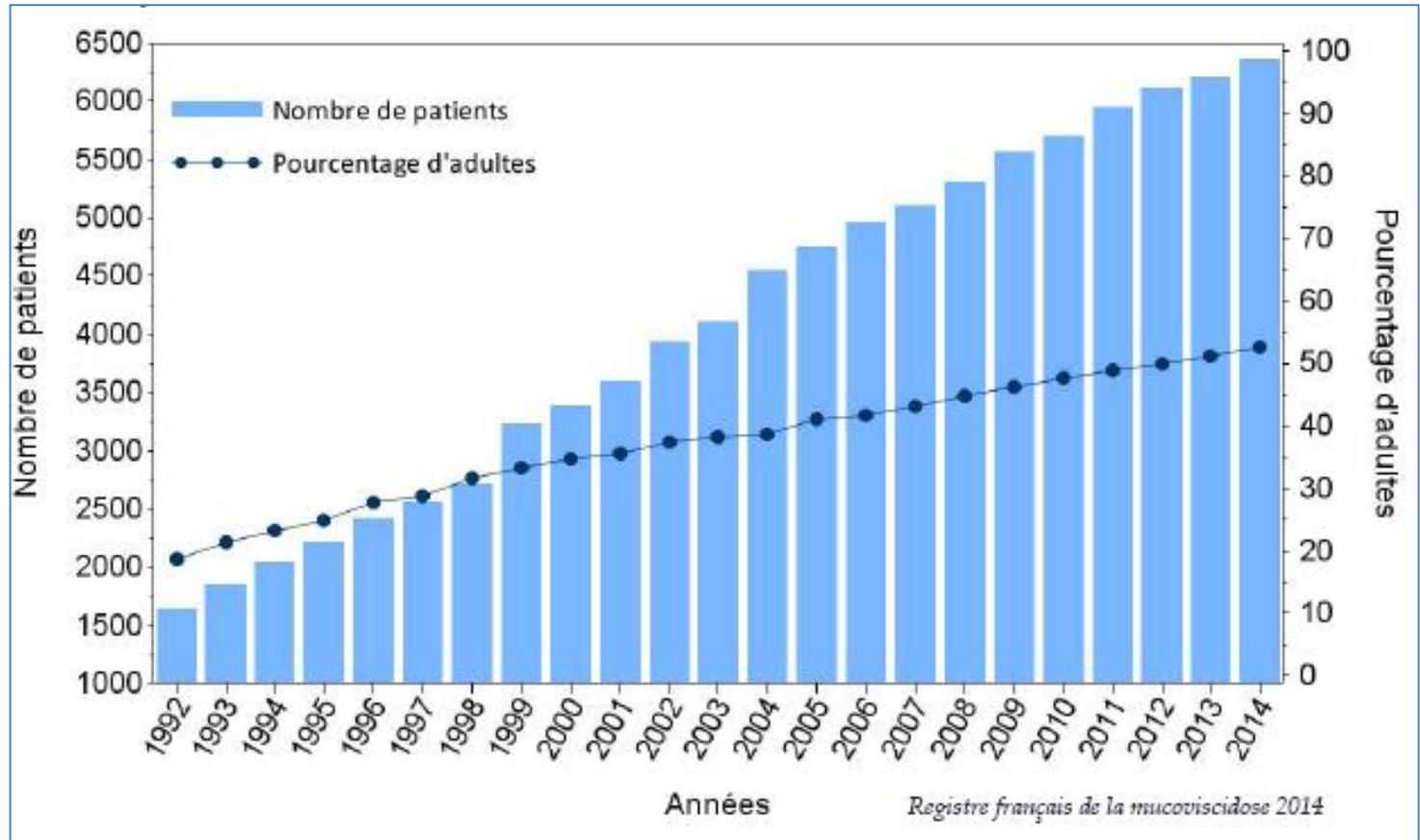
## Atteinte extra pulmonaire



Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report 2012

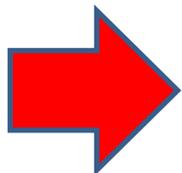
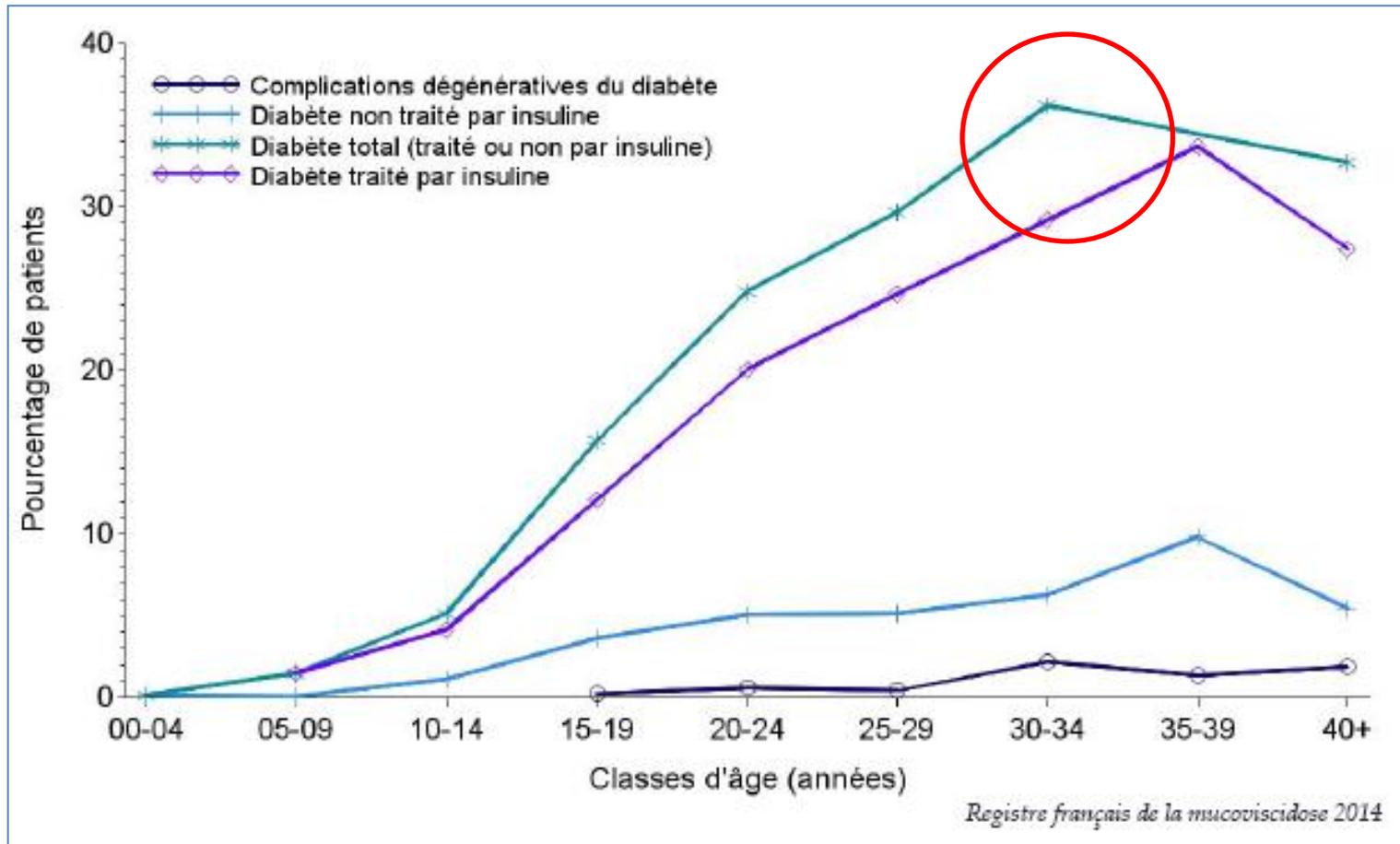


# Evolution du nombre de patients/an 1992 à 2014



**50% des patients atteints de mucoviscidose  
sont des adultes**

# Prévalence du diabète selon l'âge



**38% des patients CF adultes sont diabétiques**

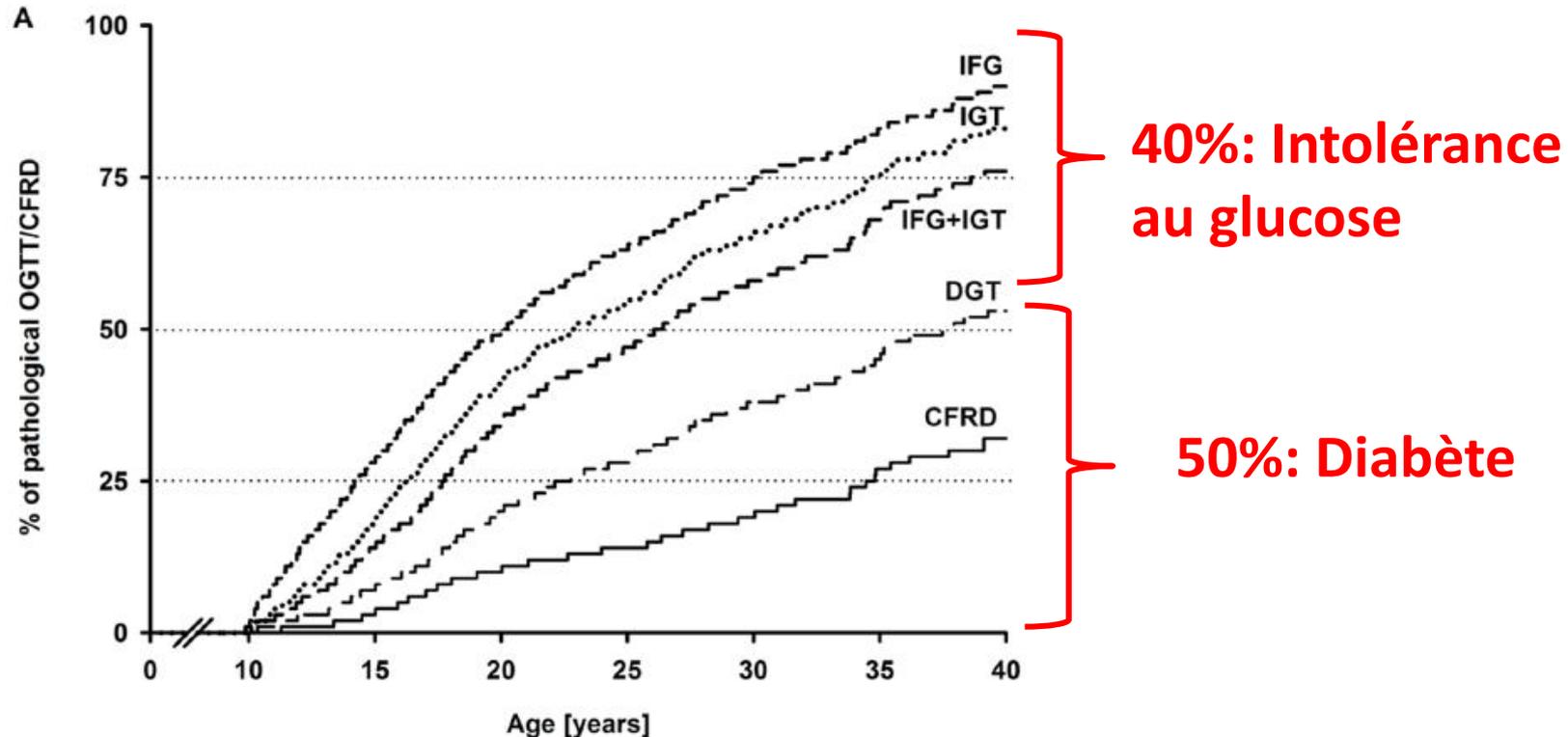
# Les troubles glucidiques dans la mucoviscidose

- HGPO: Prise orale de 75g de glucose, Glycémie T0 et T2H

Tolérance au glucose	Glycémie à jeun: g/L (mmol/L)	Glycémie 2 heures de l'HGPO : g/L (mmol/L)	Remarques
<b>Normale (NGT)</b>	< 1,26 (7,0)	< 1,4 (7,8)	Glycémie au cours de la journée < 2 (11.1)
<b>Intermédiaire (INDET)</b>	< 1,26 (7,0)	< 1,4 (7,8)	HGPO: Glycémie à 1h > 2 (11,1)
<b>Intolérance au glucose (IGT)</b>	< 1,26 (7,0)	1,4- 2 ( 7,8- 11,1)	
<b>Diabète sans hyperglycémie à jeun: FH-</b>	<1,26 (7,0)	≥ 2 (11,1)	
<b>Diabète avec hyperglycémie à jeun : FH+</b>	≥ 1,26 (7,0)		

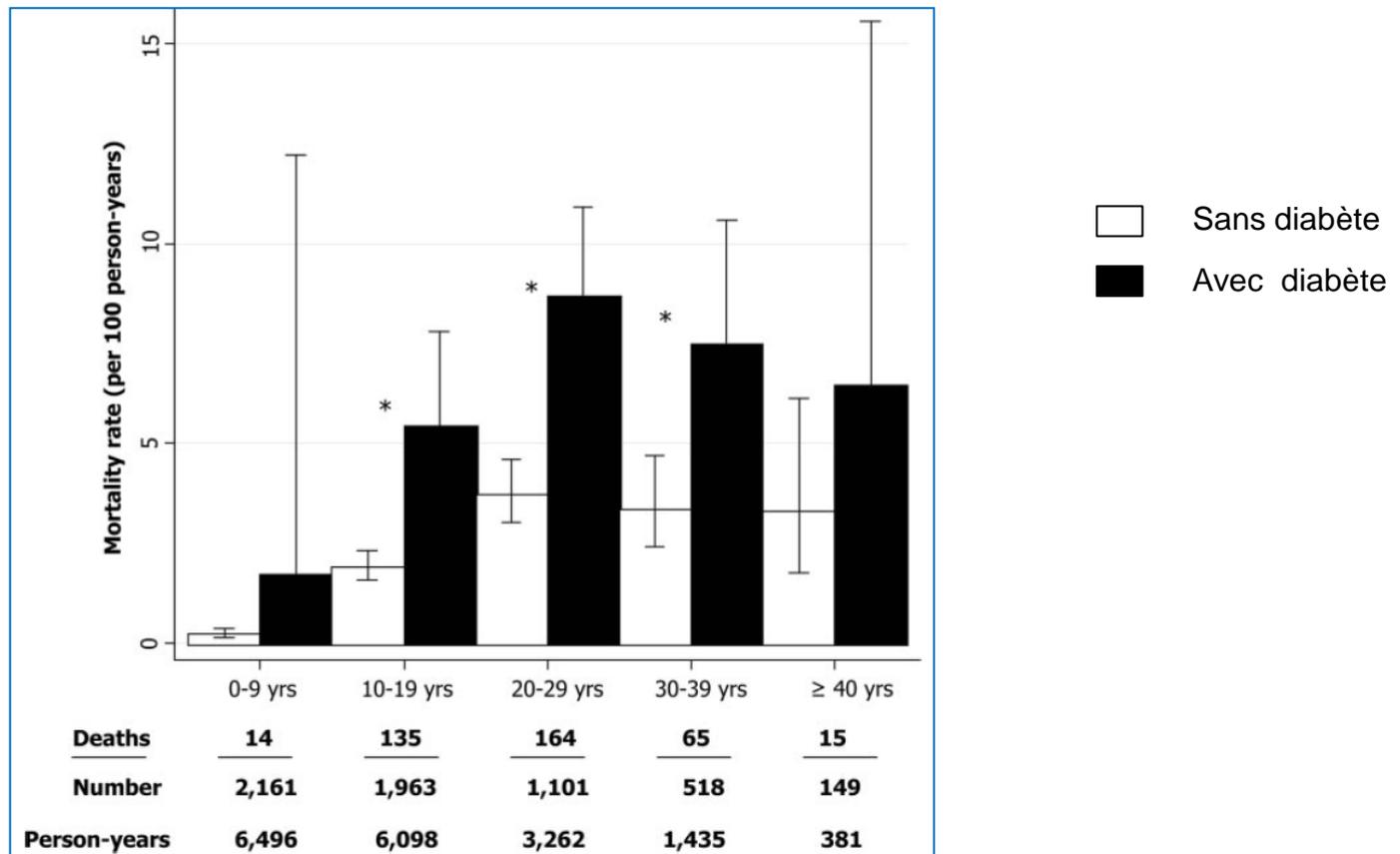
# Evolution précoce et très progressive des anomalies de la tolérance au glucose

- De 2001 à 2010, 43 centres allemands et autrichiens
- 5179 HGPO chez 1658 patients CF



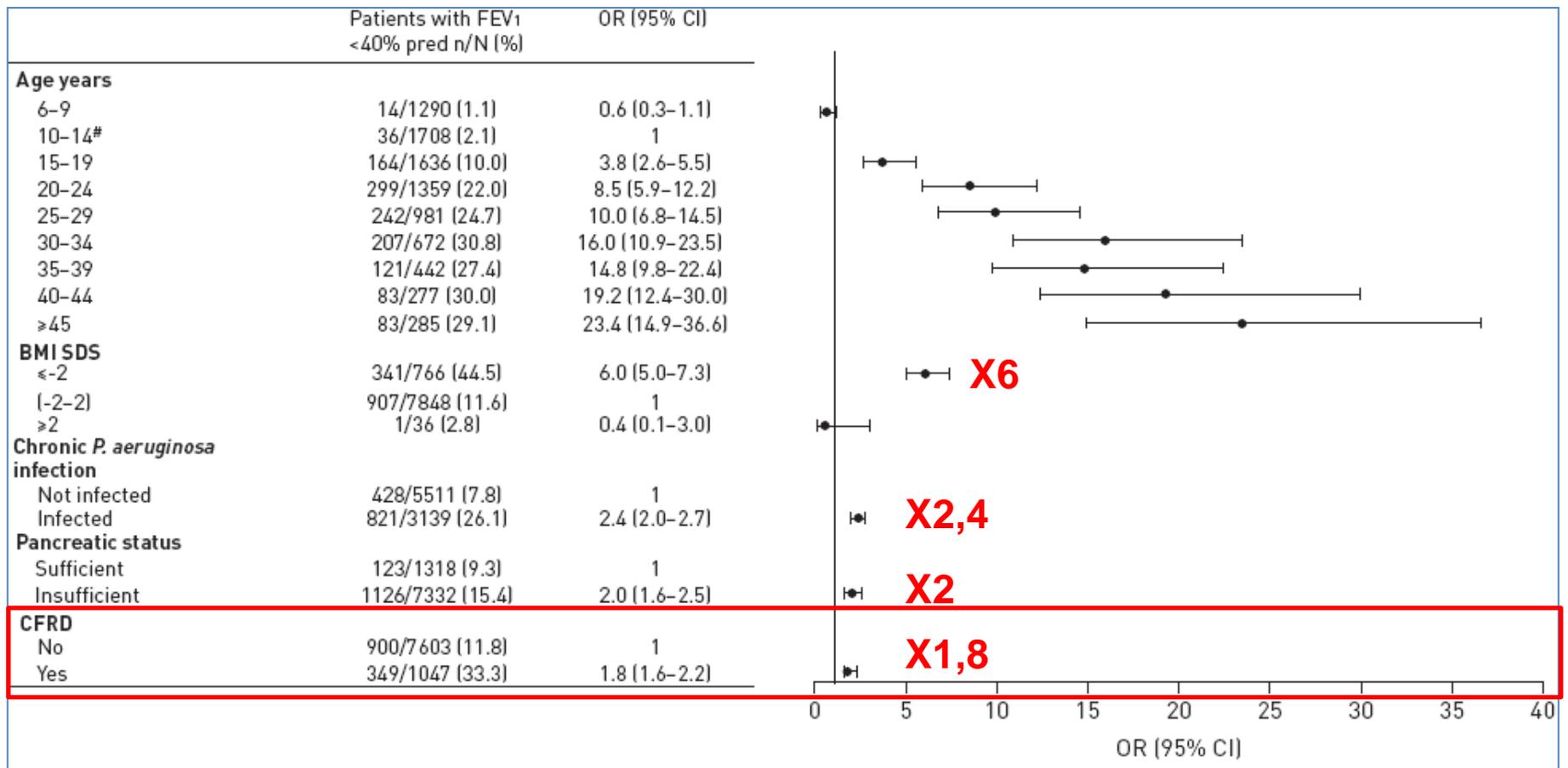
# Le diabète de la mucoviscidose: un facteur majeur de mortalité

- Registre anglais de la mucoviscidose
- Etude rétrospective (1996-2005): 5892 CF patients



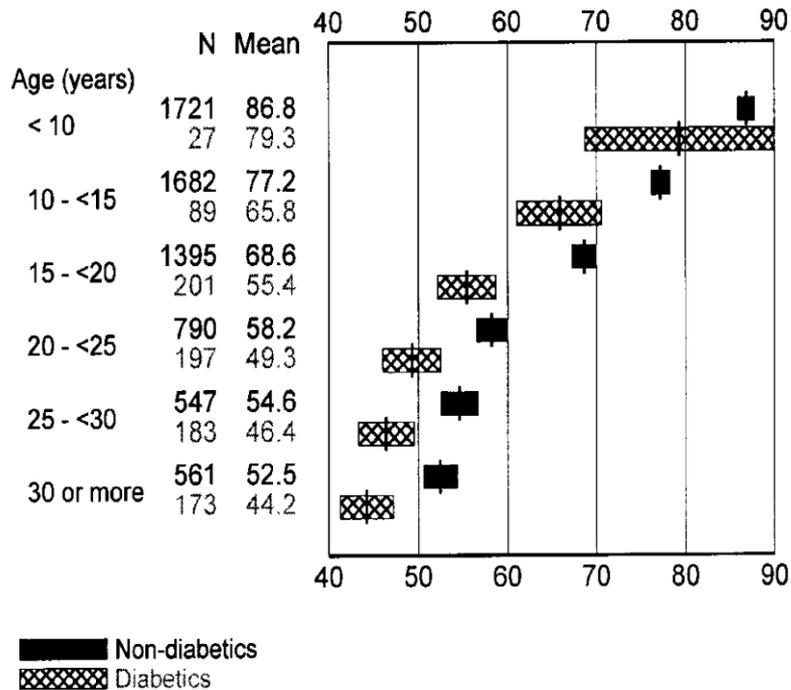
# Le diabète un facteurs de risque de l'atteinte pulmonaire (VEMS < 40% )

- Registre de la société européenne de mucoviscidose
- 14 732 patients CF en 2007

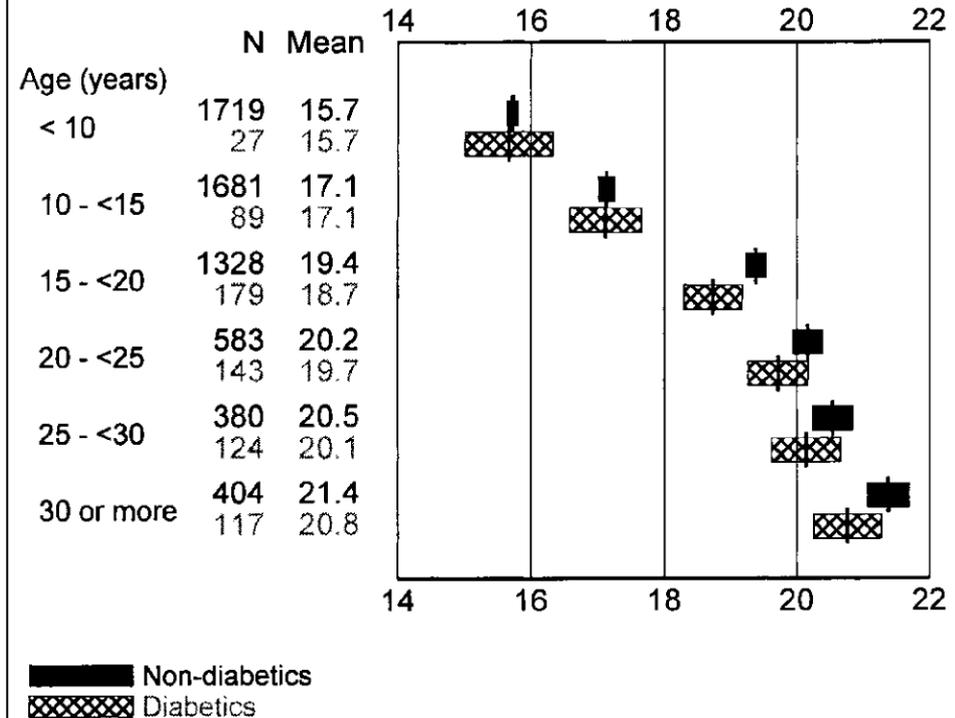


# Fonction respiratoire plus altérée et IMC plus bas chez les diabétiques

## VEMS (%)

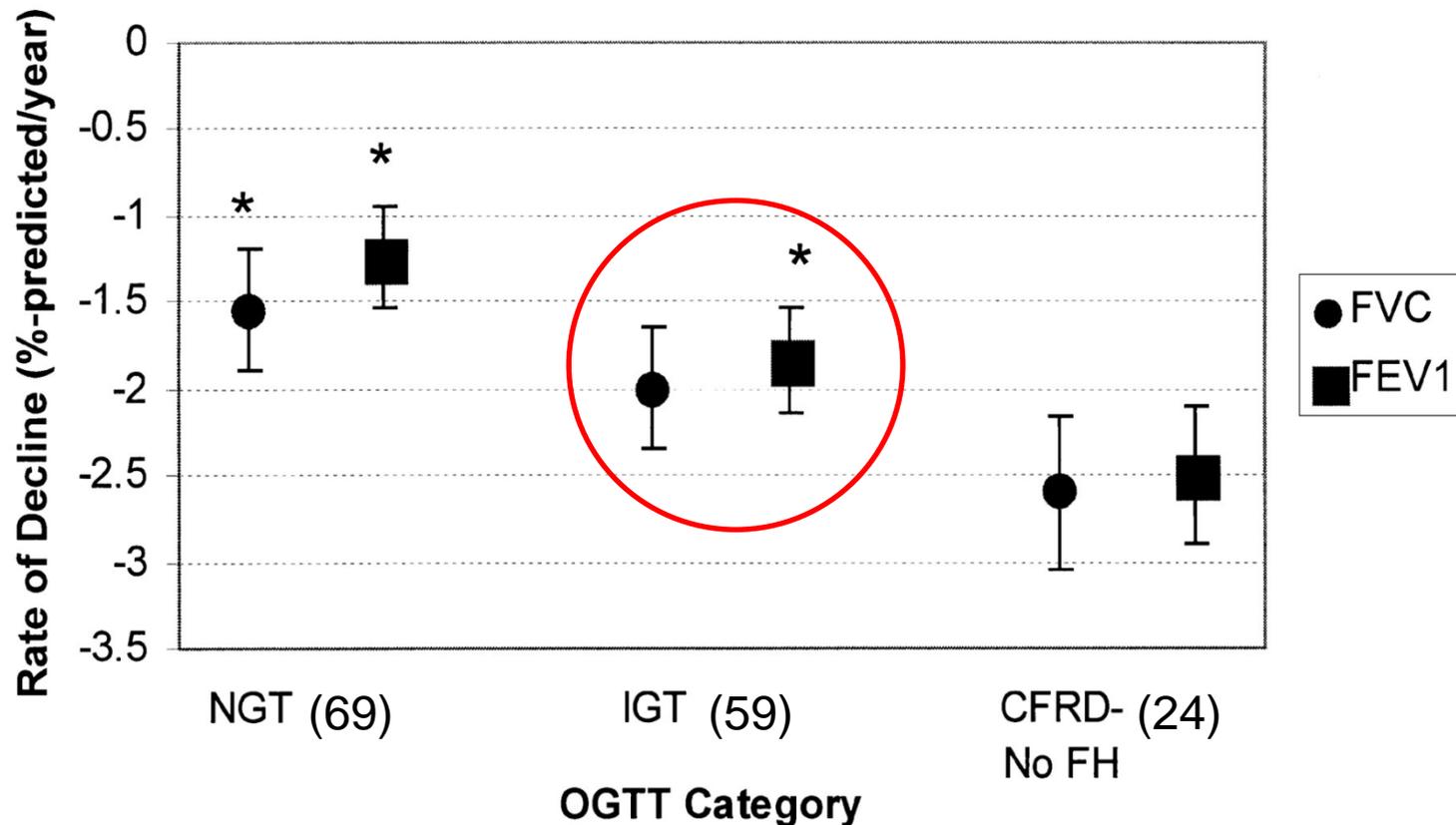


## IMC (Kg/m<sup>2</sup>)

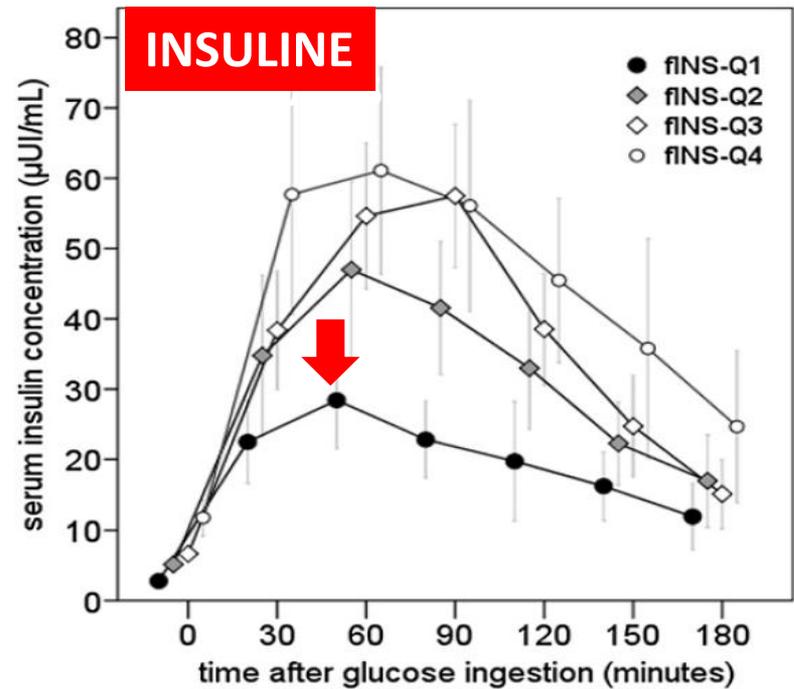
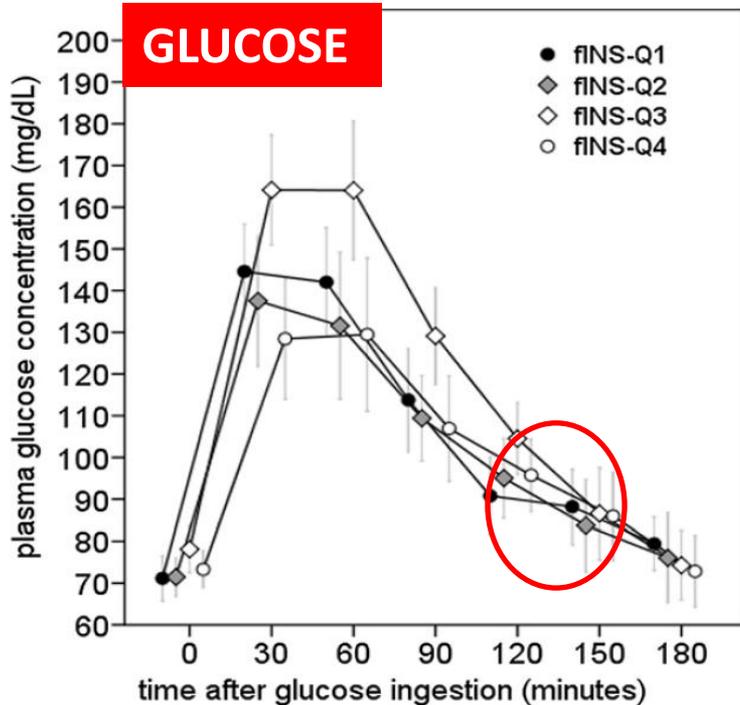


# Evolution de la fonction respiratoire selon la tolérance glucosée

Etude prospective sur 4 ans de 152 patients avec mucoviscidose



# Au stade d'HGPO normale anomalie de la sécrétion d'insuline



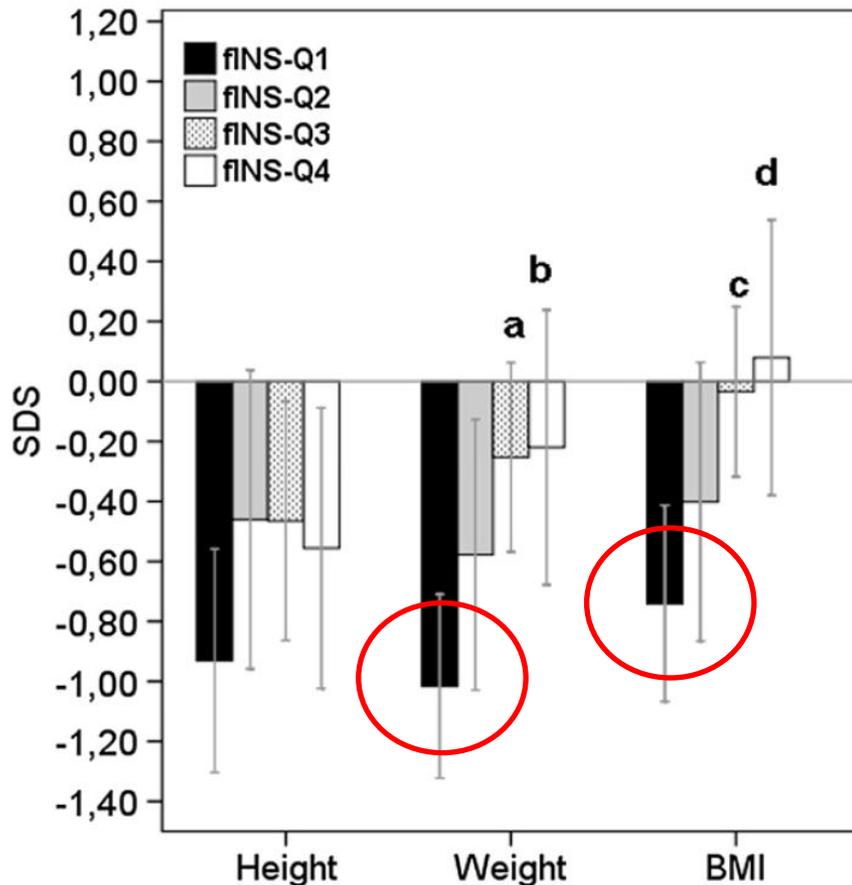
**N=115**  
**8 à 20 ans**

	fGLU (mg/dL)		AUC <sub>0-120</sub> (mg•min•dL <sup>-1</sup> )	
	mean	SD	mean	SD
fINS-Q1	71	14	5984	2241
fINS-Q2	71	10	5771	2707
fINS-Q3	80 <sup>a</sup>	15	7150	3004
fINS-Q4	74	10	4962	2689

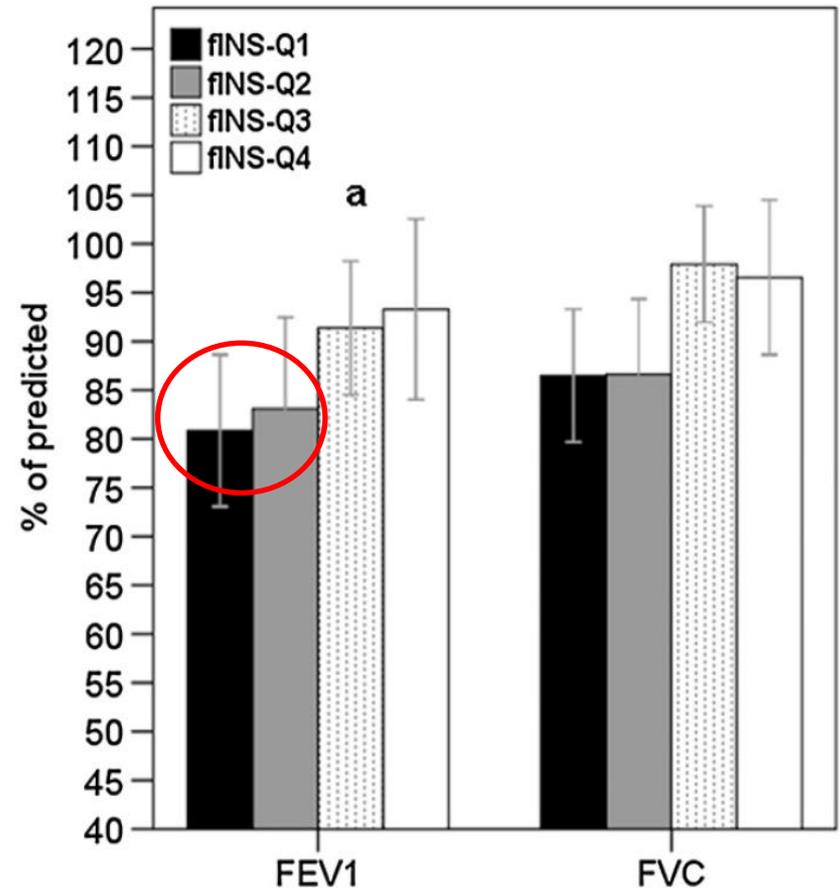
	AUC <sub>0-120</sub> (µU•min•mL <sup>-1</sup> )	
	mean	SD
fINS-Q1	2237	1306
fINS-Q2	3775 <sup>a</sup>	1879
fINS-Q3	4287 <sup>b</sup>	1822
fINS-Q4	4795 <sup>c</sup>	2166

# Altération de l'état nutritionnel et respiratoire quand sécrétion d'insuline diminuée

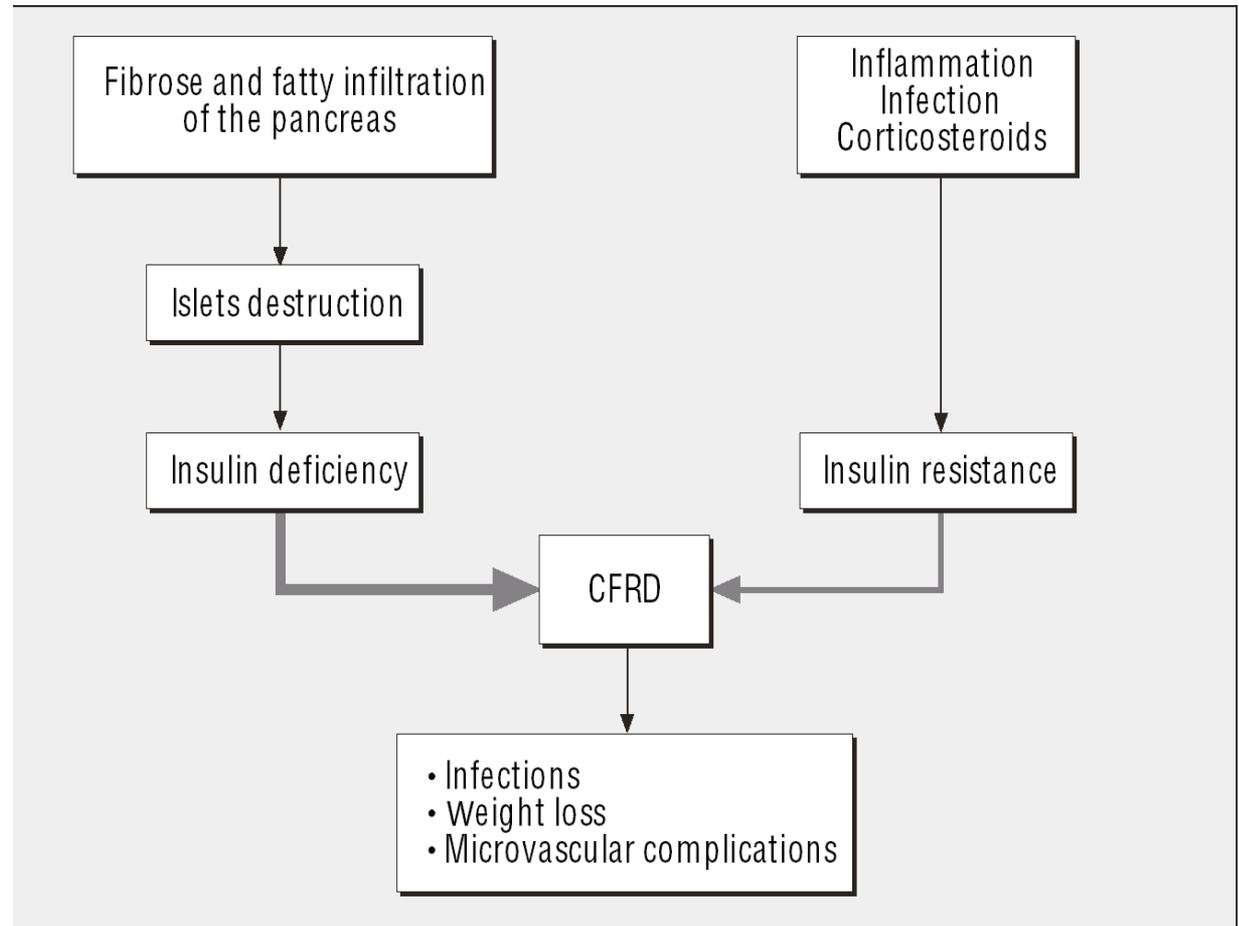
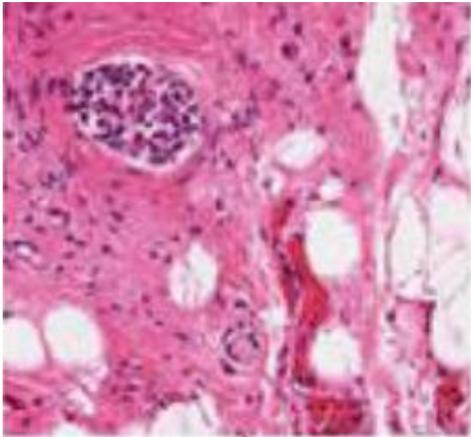
## ETAT NUTRITIONNEL



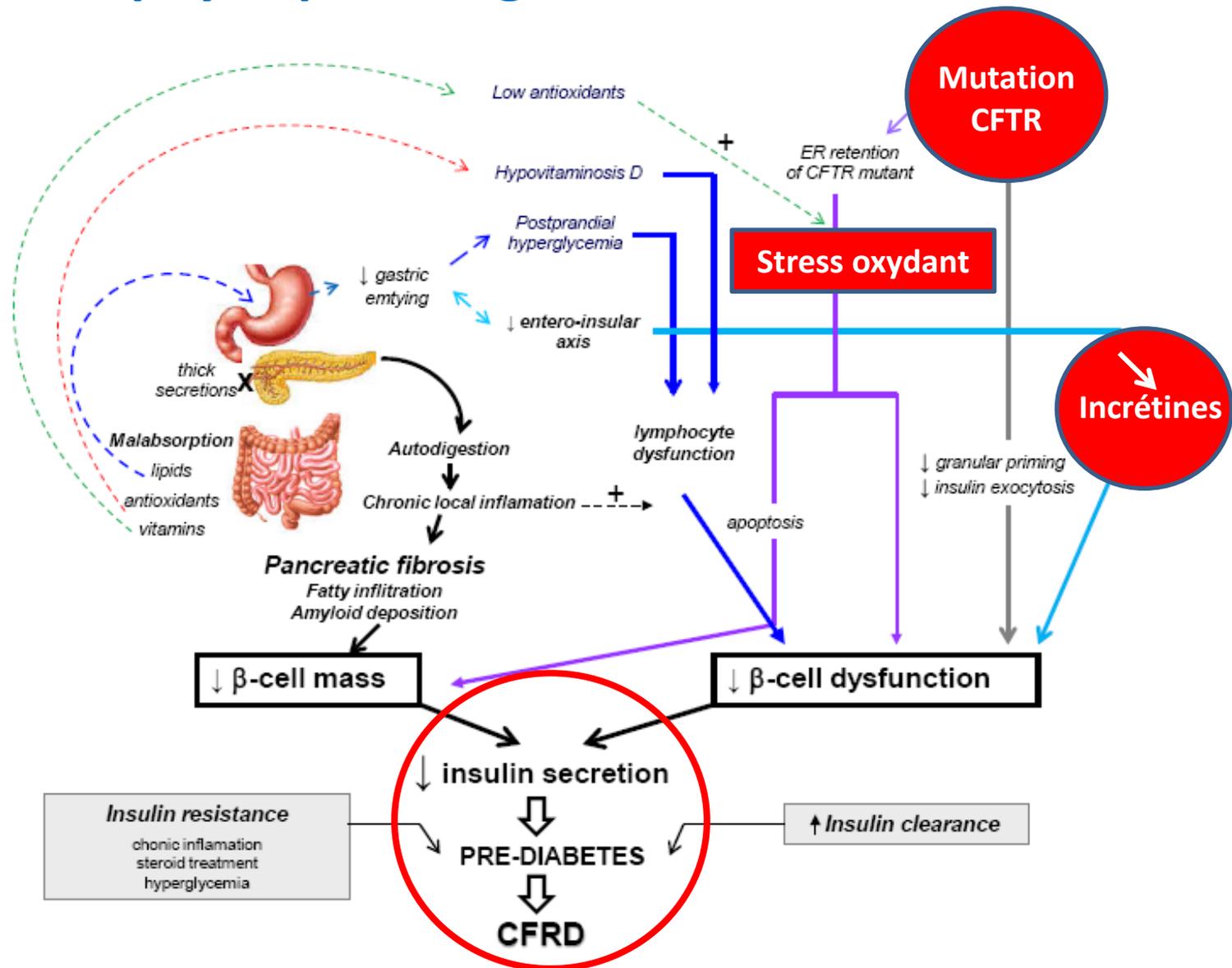
## FONCTION RESPIRATOIRE



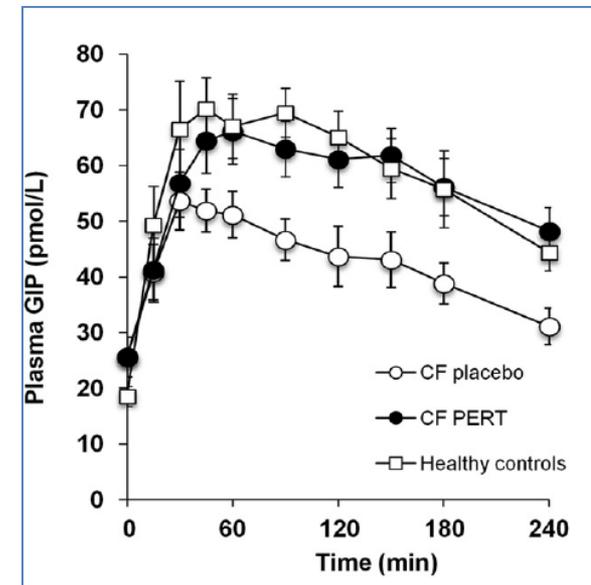
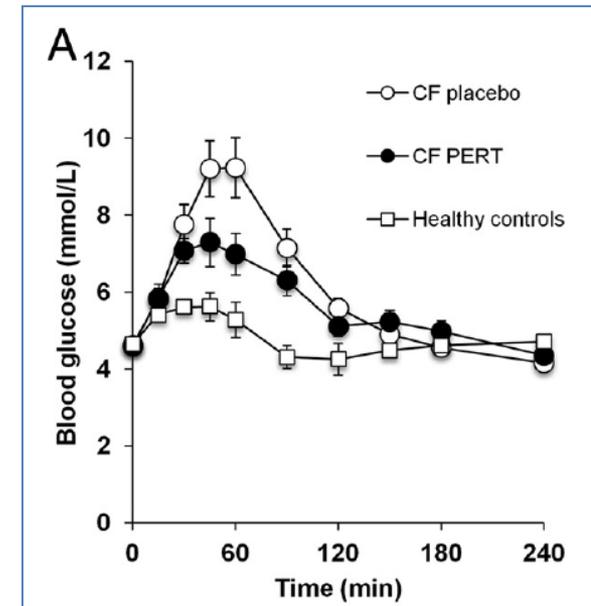
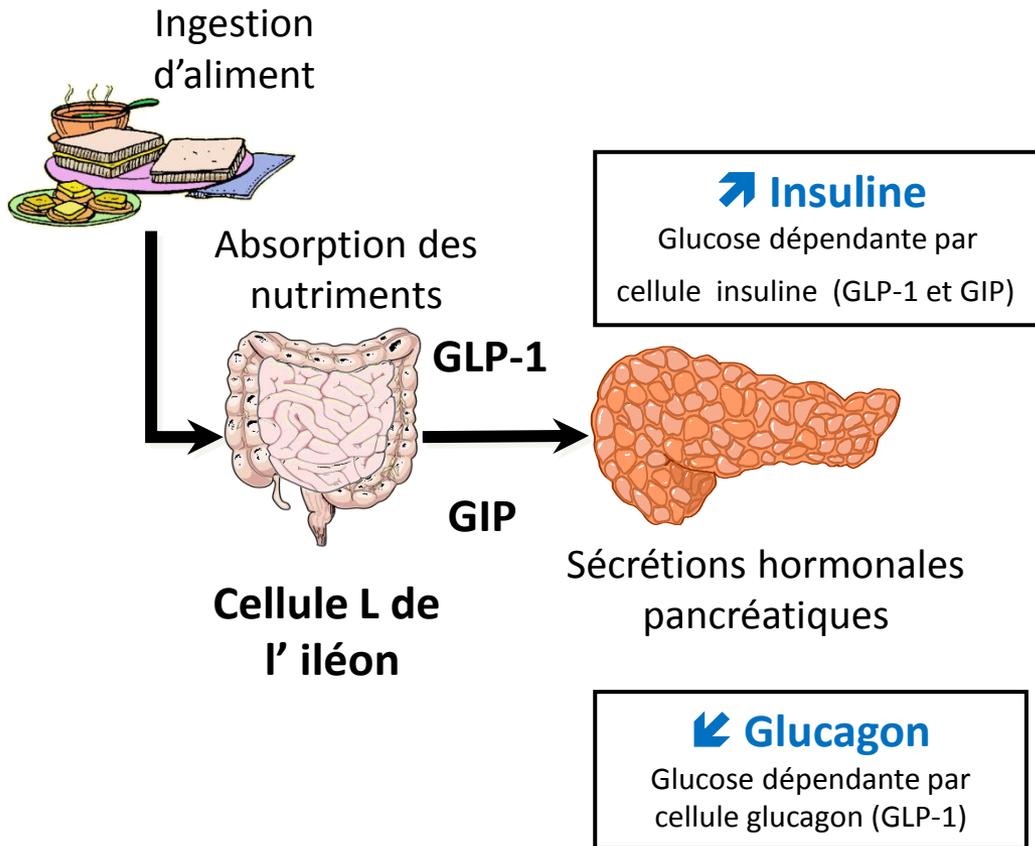
# Les bases physiopathologiques: Destruction des îlots pancréatiques par la fibrose kystique du pancréas



# Le déficit insulino sécrétoire central dans la physiopathologie de la mucoviscidose



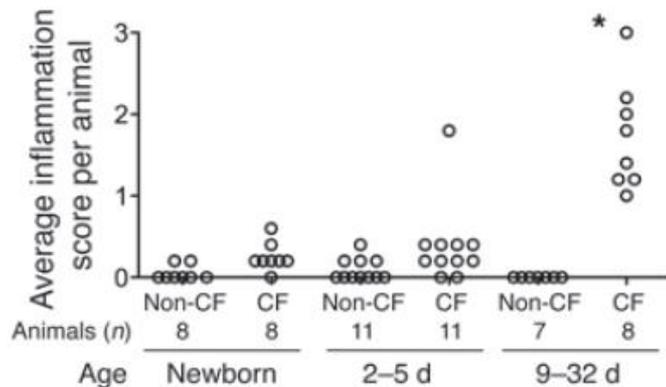
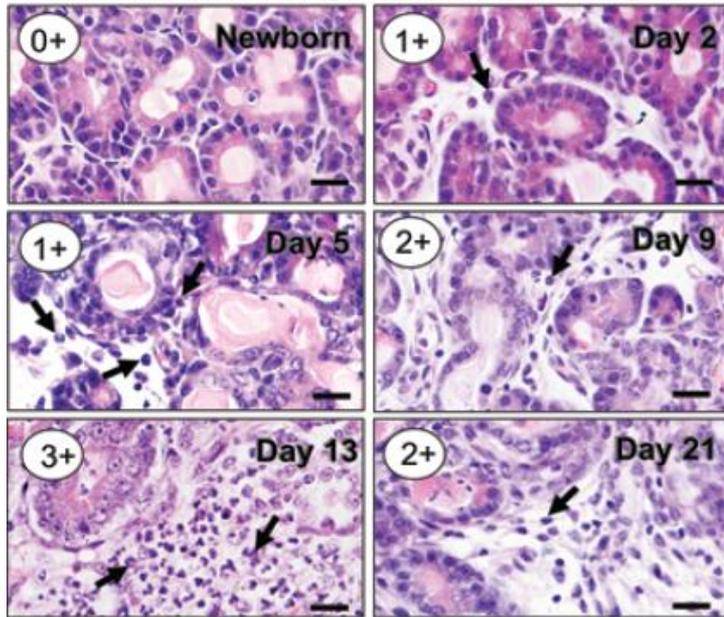
# Diminution de l'effet incrétine



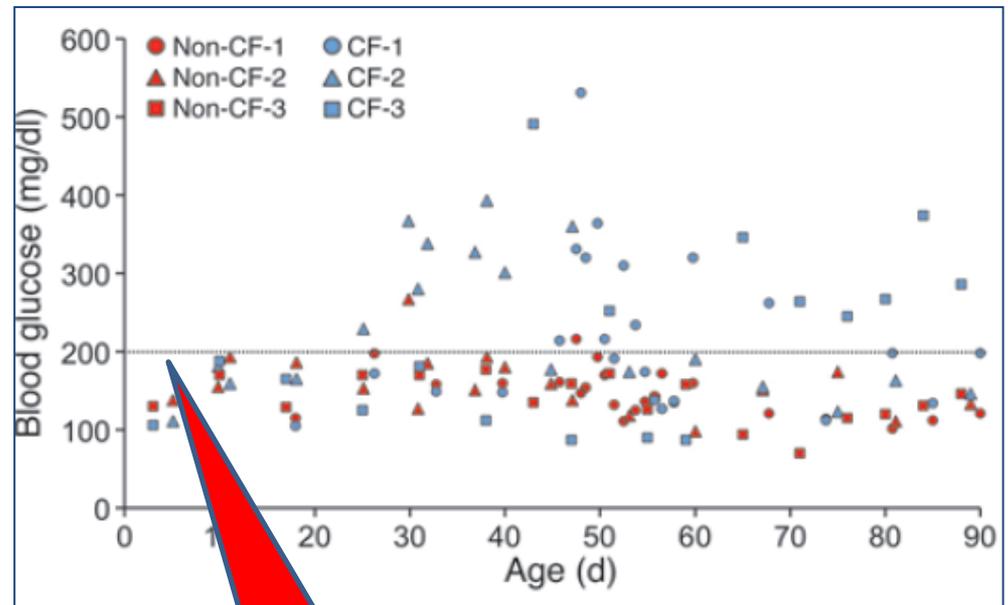
N=44: 13,1<sub>±</sub>2,7ans avec insuffisance pancréatique exocrine

# Apport des modèles animaux: l'altération de la cellule à insuline précède l'atteinte pancréatique exocrine

Inflammation scoring (representative images)

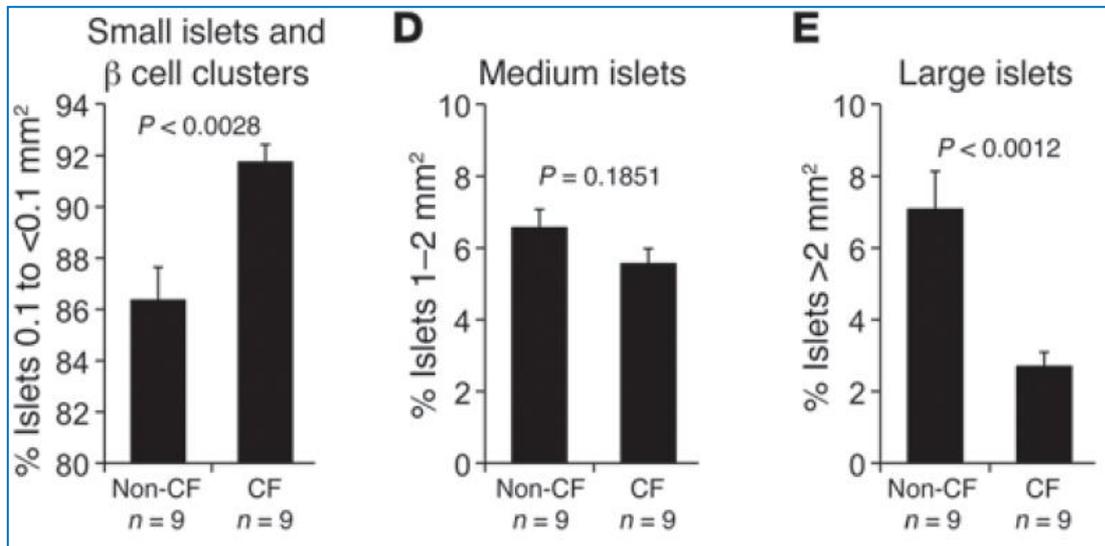
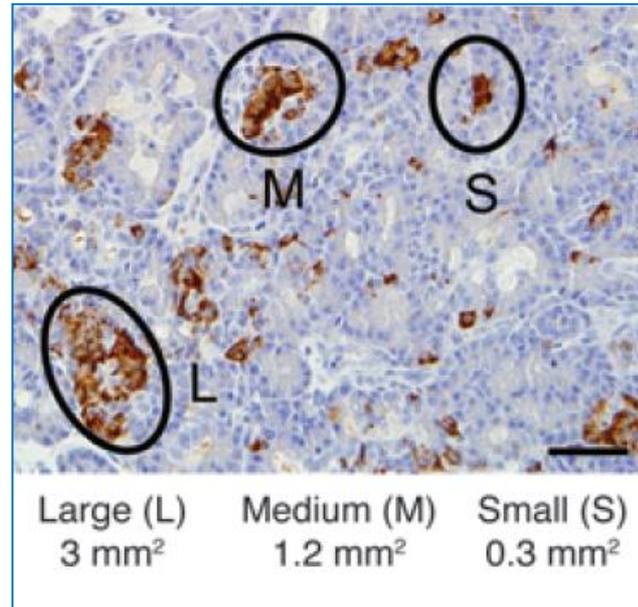
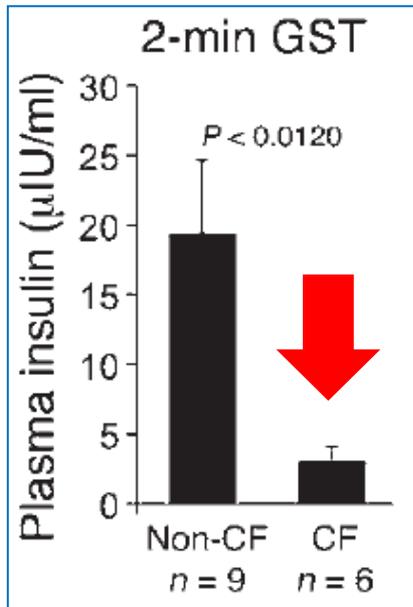


## Glycémie des furets non a jeun

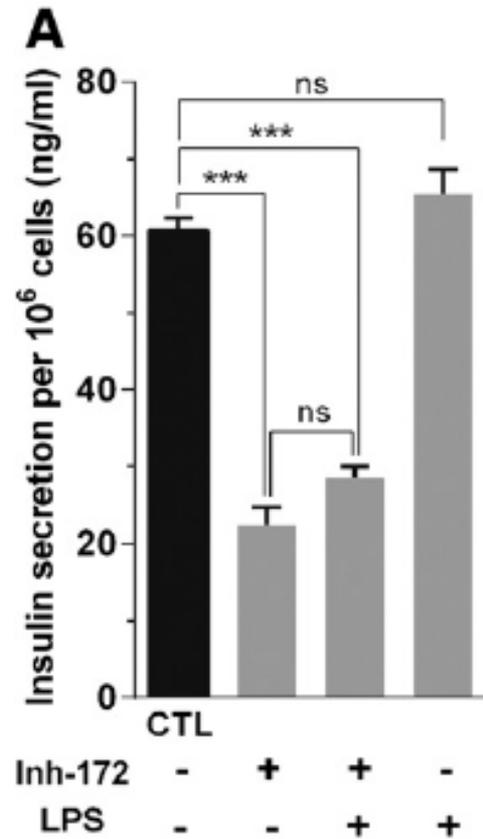
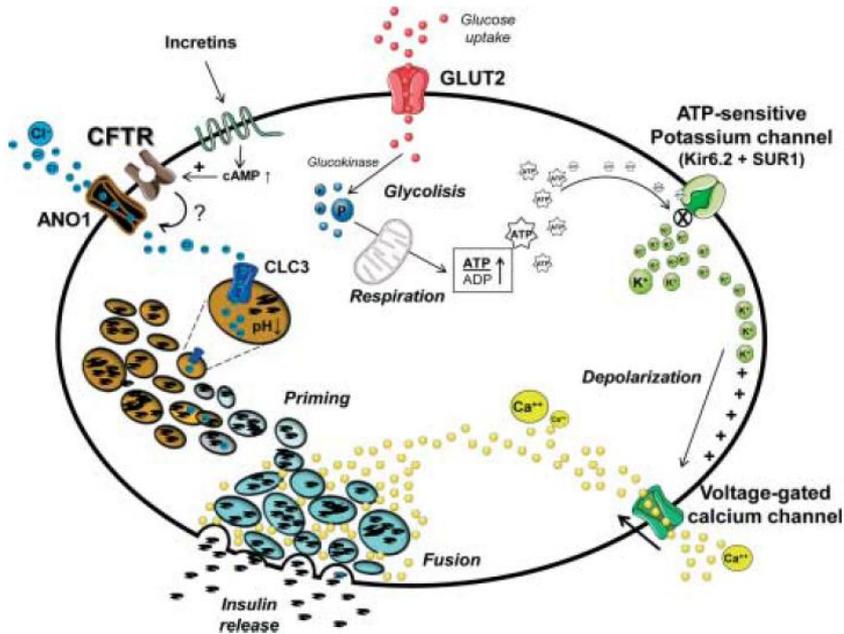
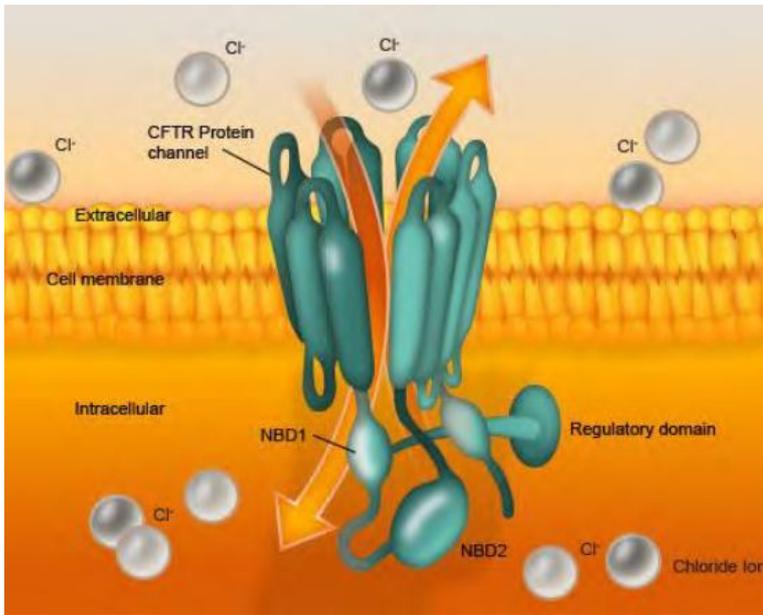


**Furet CF  
nouveau né**

# Etude métabolique du furet nouveau né

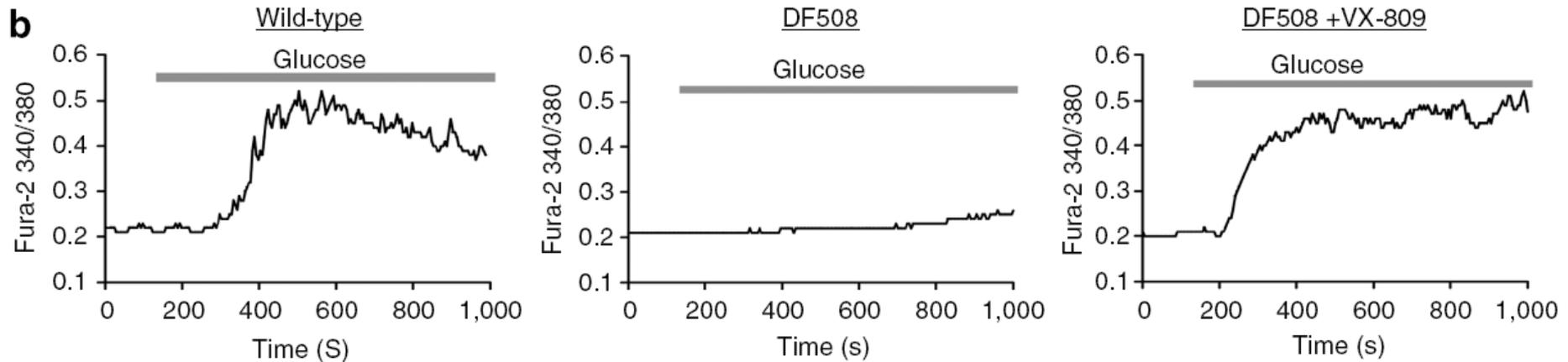
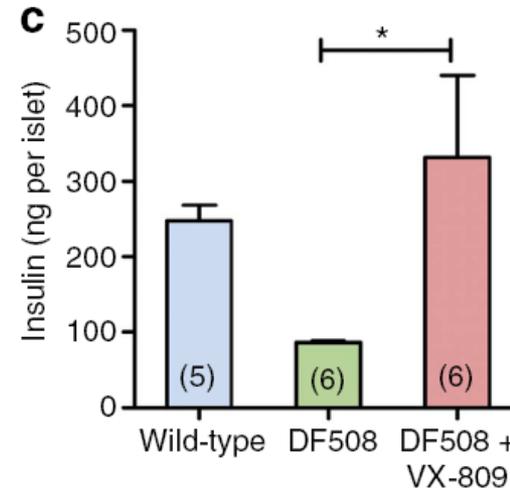
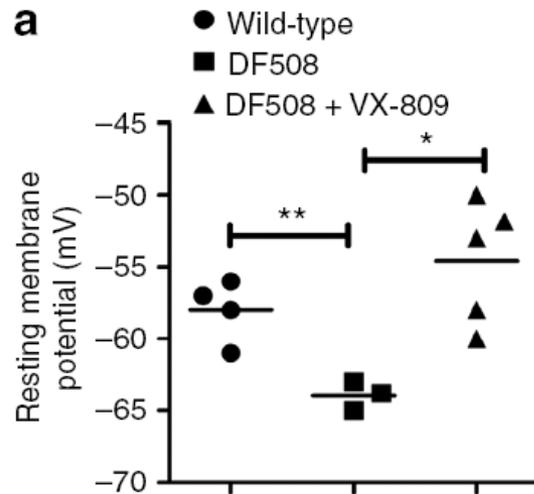


# Rôle de CFTR dans la sécrétion d'insuline

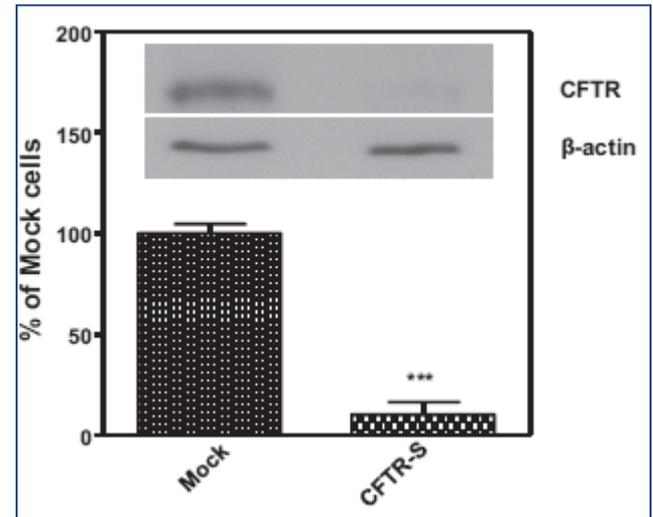
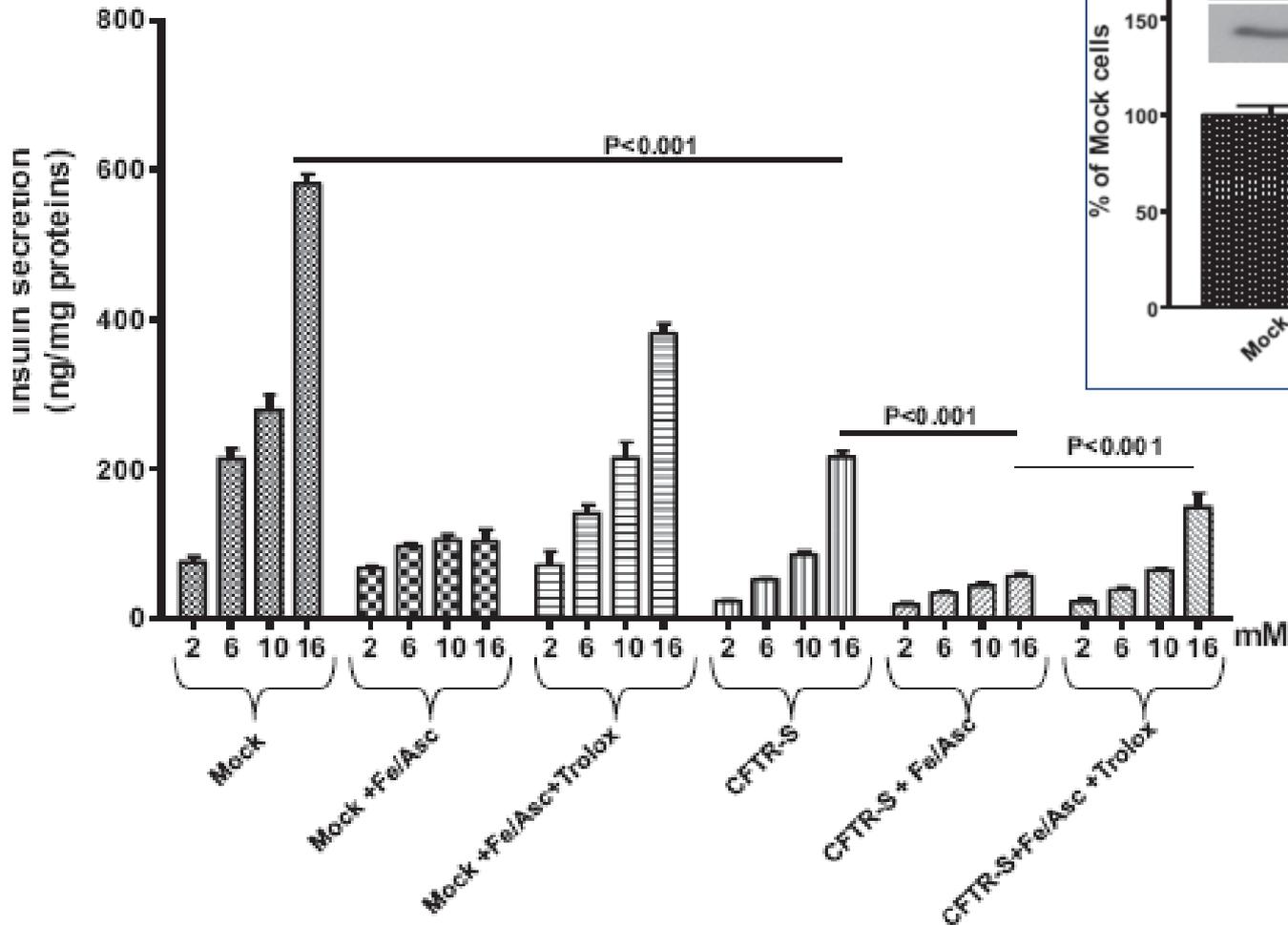


Inh-172:  
Inhibiteur  
de CFTR

# Restauration des potentiels membranaires et de l'insulino sécrétion par le correcteur VX-809 sur les îlots de souris Delta F508 homozygote



# Le défaut de CFTR majore le déficit insulino sécrétoire en condition de stress oxydant

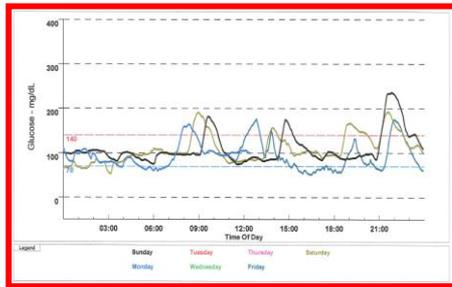


- Fe/Asc: agent proxydant
- Trolox: agent anti oxydant

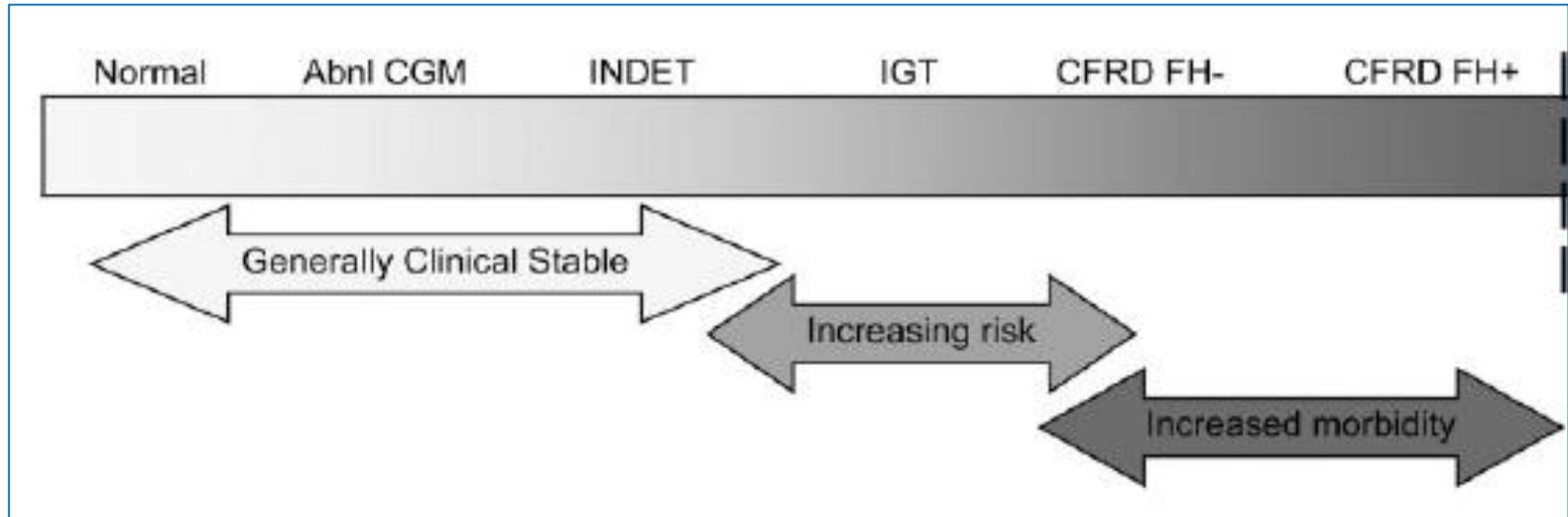
# Conséquences cliniques de l'implication de CFTR dans la sécrétion d'insuline

- Dépister très précocément les anomalies de la tolérance au glucose
- Corriger le plus tôt possible le déficit insulino sécrétoire
- Développer des molécules qui ciblent CFTR

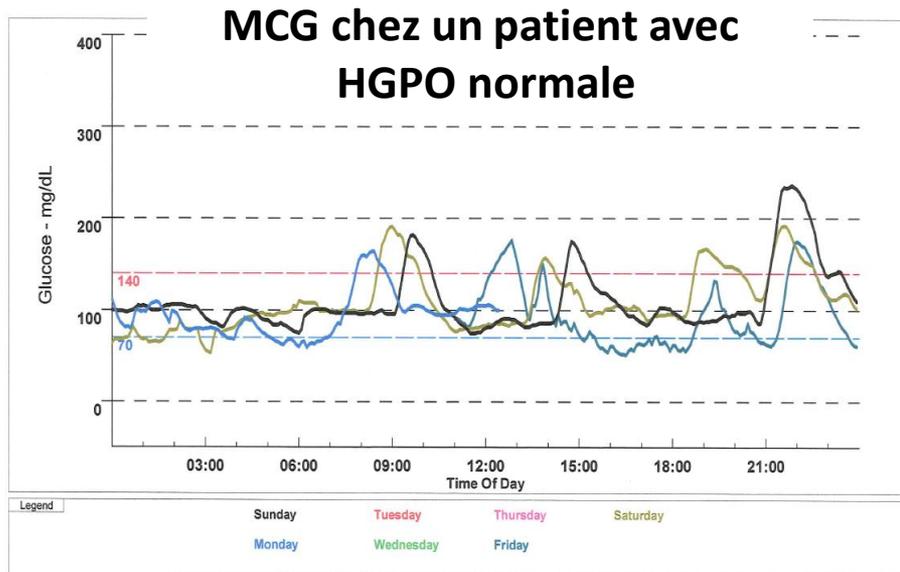
# Dépistage précoce des anomalies de la tolérance au glucose dans la Mucoviscidose



**HGPO  
avec T1h**

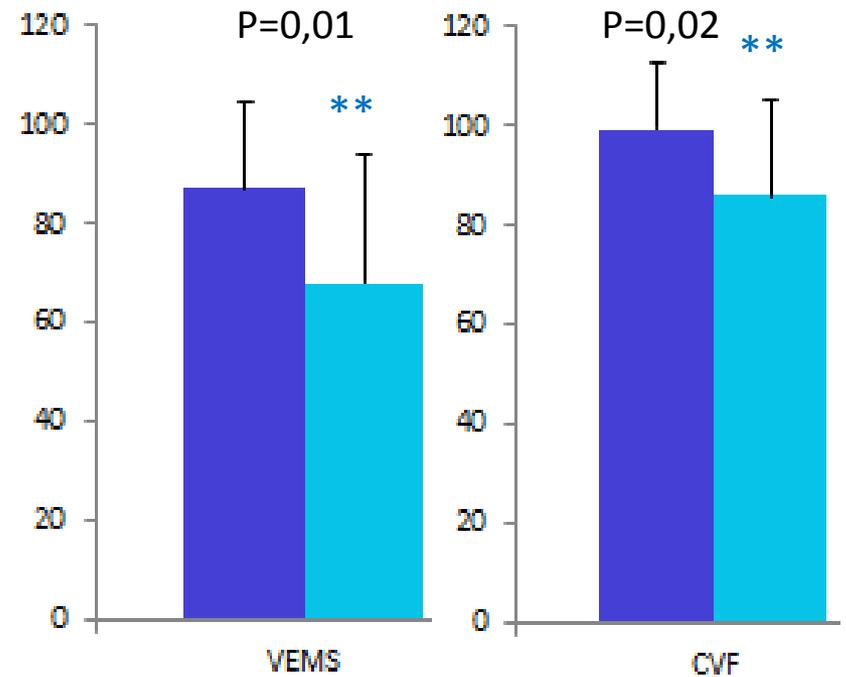


# Altération de la fonction respiratoire chez les patients à HGPO normale et MCG pathologique



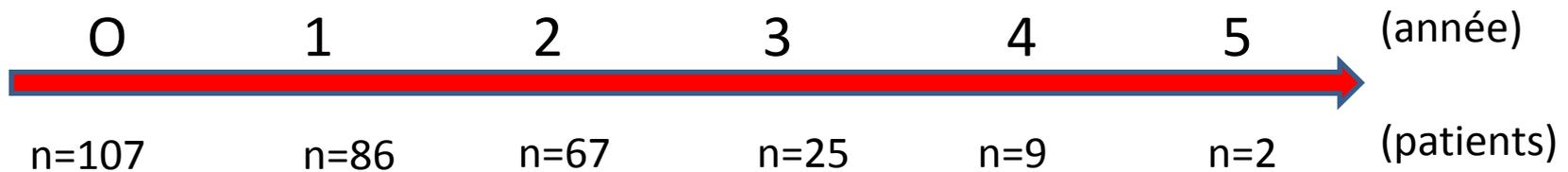
## Fonction respiratoire

- MCG glucose < 2g/l
- MCG glucose > 2g/l



# Etude longitudinale des anomalies de la tolérance au glucose par HGPO - MCG

- Depuis 2012: 107 patients CF inclus non diabétiques
- HGPO (T2h) et MCG (6 jours) tous les ans pendant 5 ans



## Résultat intermédiaire: analyse multivariée (189 MCG)

- Corrélation négative du glucose moyen de MCG avec le VEMS ( $p=0,0057$ )
- Pas de corrélation de la glycémie T2 h de l'HGPO avec IMC, le VEMS et la CV

# Risque augmenté de développer un diabète chez les patients ayant une glycémie > 2g/L à T1h de l'OGTT

- Suivi longitudinal de 1093 CF patients sans diabète
- entre 2001 et 2009

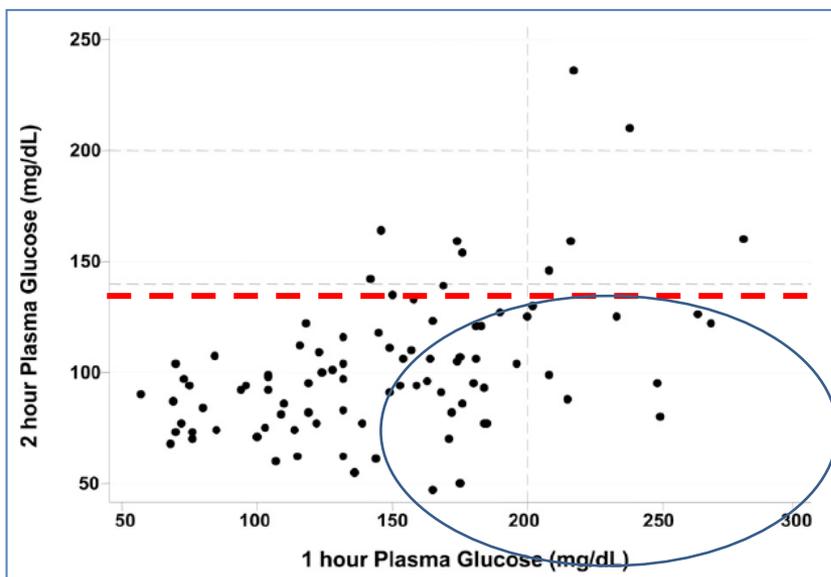
Glucose response at the first OGTT	Incidence of CFRD at the last OGTT	Logistic regression odds ratio (95% CI)
NGT, no INDET n = 269 (51.6%)	n = 19 (7.1%)	Reference group
NGT, INDET n = 116 (22.3%)	n = 20 (17.2%)	2.81 (1.43–5.51) n = 385
IFG n = 44 (8.5%)	n = 11 (25.0%)	4.76 (2.05–11.05) n = 313
IGT without IFG n = 76 (14.6%)	n = 17 (22.4%)	4.07 (1.95–8.47) n = 345
IGT with IFG n = 16 (3.1%)	n = 7 (43.8%)	11.34 (3.67–35.03) n = 285

# L'élévation de la glycémie à T1 h de l'HGPO est associée à un moins bon état respiratoire

- Étude rétrospective de 2005 à 2008
- HGPO avec T1h chez 101 patients CF non diabétiques

T1h et T2h à l'HGPO

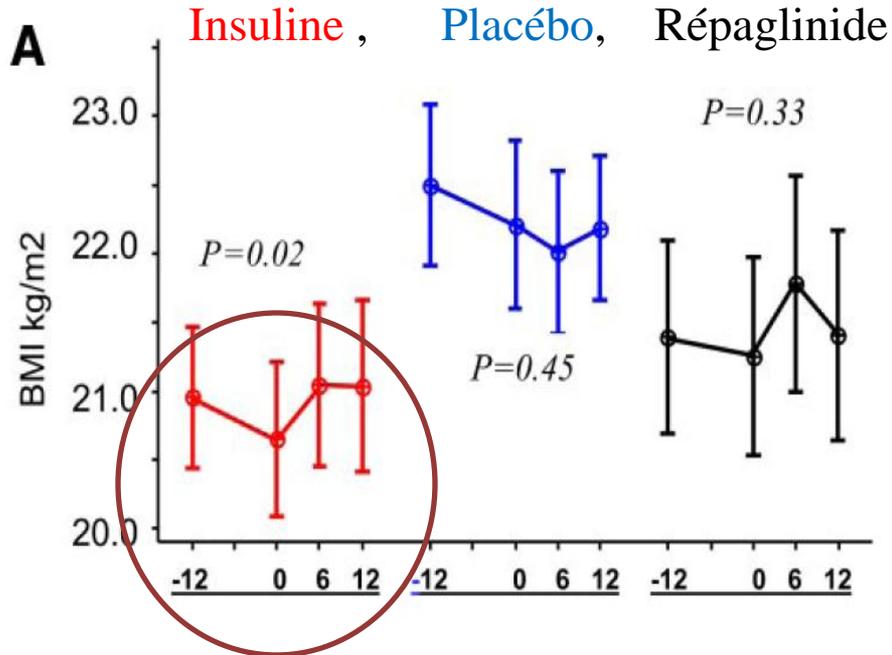
Association négative T 1h et fonction respiratoire



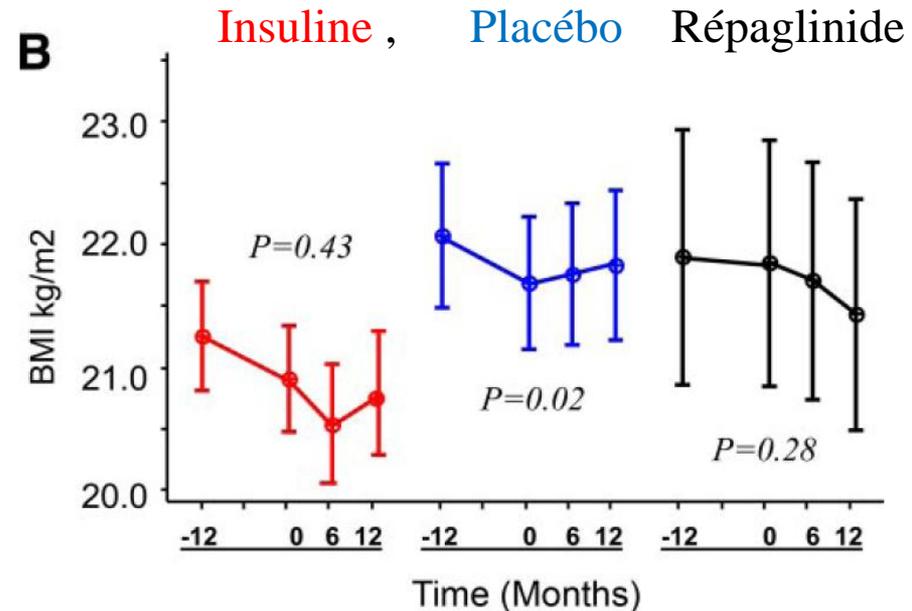
Variable		Partial $\beta$ -coefficient (95% CI)	P value	R <sup>2</sup>
Dependent	Independent			
Unadjusted				
Percent predicted FEV <sub>1</sub>	PG1	-0.11 (-0.18 to -0.04)	<0.0003	0.10
	BMI percentile	0.19 (0.05-0.33)	0.007	0.07
Percent predicted FVC	PG1	-0.06 (-0.13 to 0.005)	0.07	0.04
	BMI percentile	0.19 (0.06-0.32)	0.004	0.08
BMI percentile	PG1	-0.11 (-0.21 to -0.005)	0.04	0.05
Adjusted for BMI percentile				
Percent predicted FEV <sub>1</sub>	PG1	-0.10 (-0.17 to -0.02)	0.009	0.13
	BMI percentile	0.14 (-0.01 to 0.29)	0.067	
Percent predicted FVC	PG1	-0.05 (-0.11 to 0.02)	0.2	0.1
	BMI percentile	0.18 (0.04-0.32)	0.01	

# Effet de l'insuline vs. Répaglinide dans le diabète précoce de la mucoviscidose : étude prospective sur 1 an

Diabète  
sans hyperglycémie à jeun



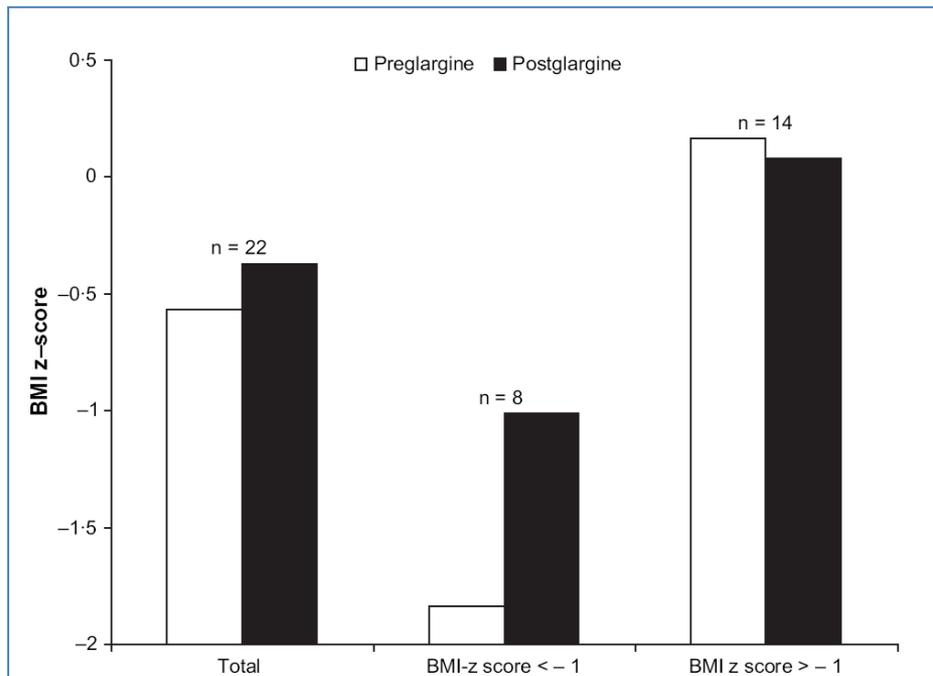
Intolérance au glucose



Effet bénéfique de l'insuline sur l'état nutritionnel

# Effet bénéfique de l'insuline au stade d'anomalies précoces de la tolérance glucosée

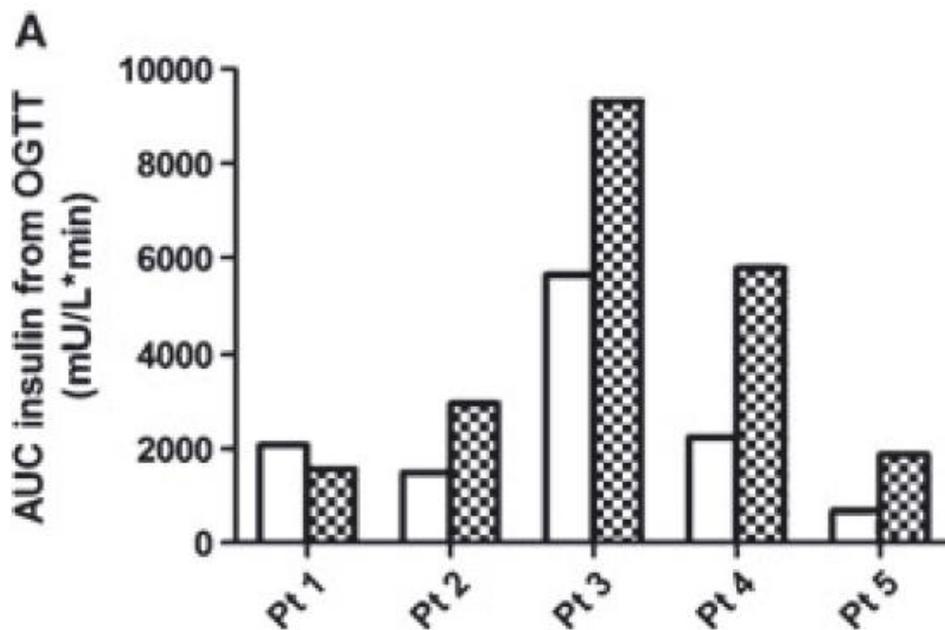
- 22 enfants de  $12 \pm 4$  années
  - 4 AGT-CGM et HGPO Nle
  - 9 intolérants au glucose
  - 9 diabétiques (n=7: FH – et n=2: FH +)
- Glargine: 1 inj s/c par jour à 0,2U/Kg pendant 12 mois



- **Augmentation du VEMS de 8,8% (p=0,001)**
- **Diminution de 42% du nombre des exacerbations pulmonaires (p=0,003)**

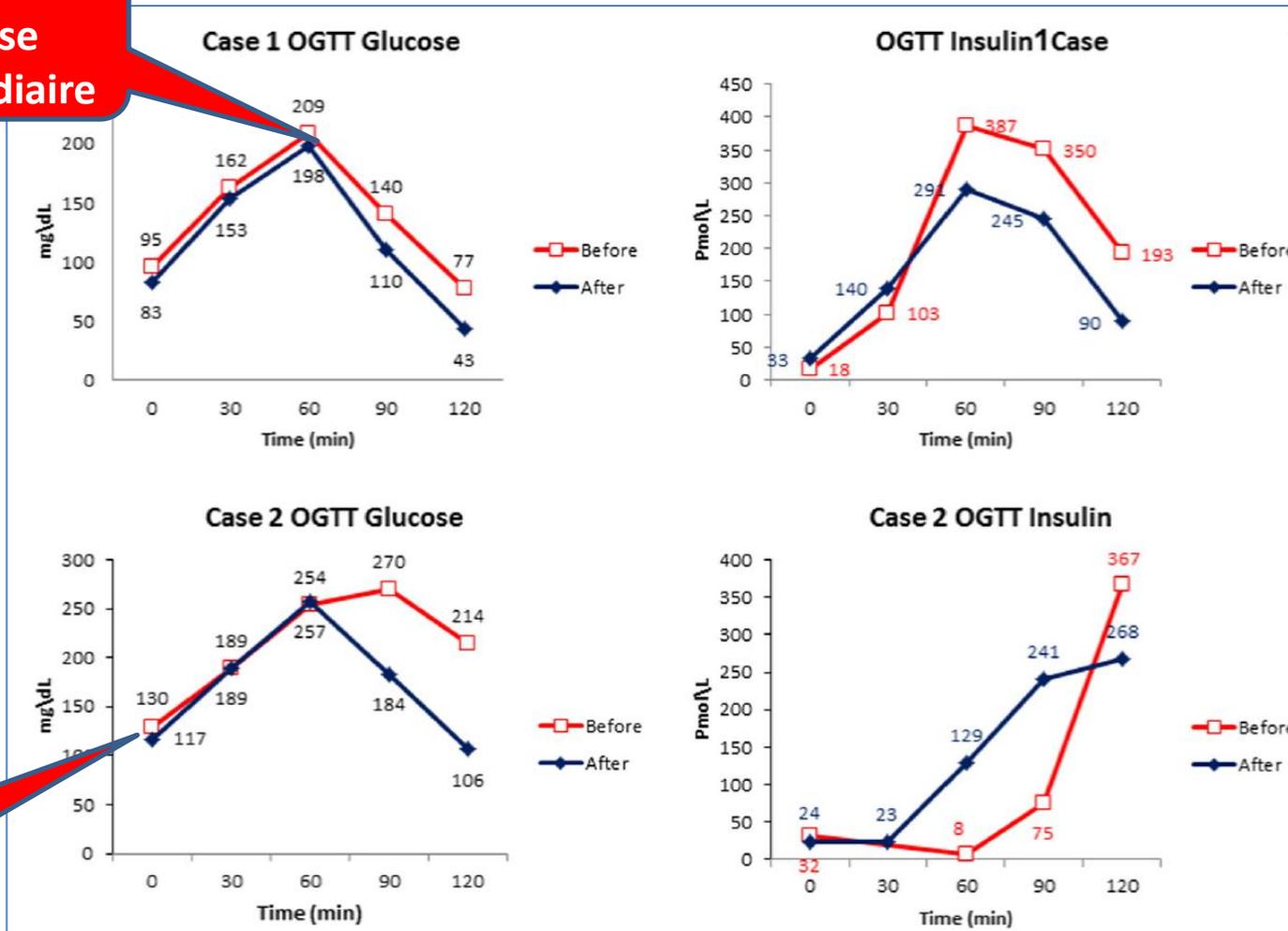
# Amélioration de l'insulino sécrétion après 1 mois de traitement par correcteur du CFTR au stade précoce des anomalies de la tolérance au glucose

Patient number	Gender	Age	Glucose tolerance status
1	F	52	CFRD with FH*
2	M	14	CFRD without FH†
3	M	40	NGT
4	F	6	NGT
5	M	35	IGT



# Profil glycémique et insulémique chez 2 patients (DeltaF508/S549R) après 4 mois de traitement par correcteur du CFTR

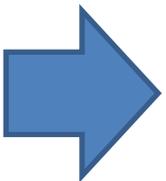
Tolérance au glucose intermédiaire



Diabète

# Conclusion

- **CFTR est un régulateur important de l'insulino-sécrétion**
- **Les mutations CFTR entraînent un déficit insulino sécrétoire expliquant la survenue précoce des troubles de la régulation glycémique**
- **Les anomalies précoces de la tolérance au glucose sont associées à une fonction respiratoire et un état nutritionnel altérés**
- **Ces données suggèrent l'intérêt**
  - d'un monitoring plus précoce des anomalies de la tolérance au glucose avec de nouveaux marqueurs (HGPO T1h, MCG)
  - d'un traitement insulinique au stade de l'intolérance au glucose
  - des molécules qui ciblent l'action de CFTR pour prévenir ou ralentir la survenue du diabète



**Des études longitudinales et prospectives sur de larges cohortes de patients sont nécessaires**