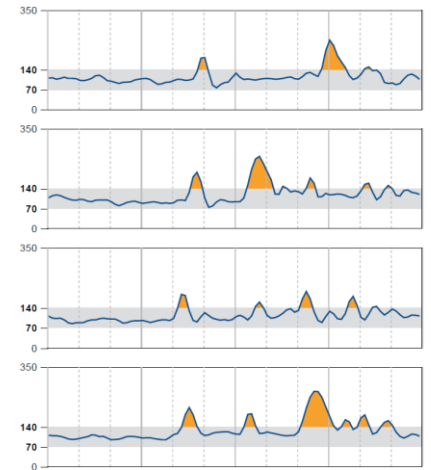
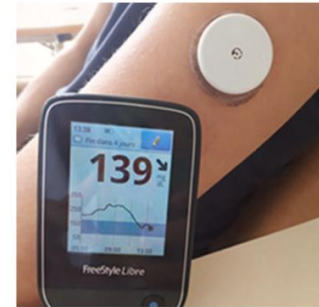
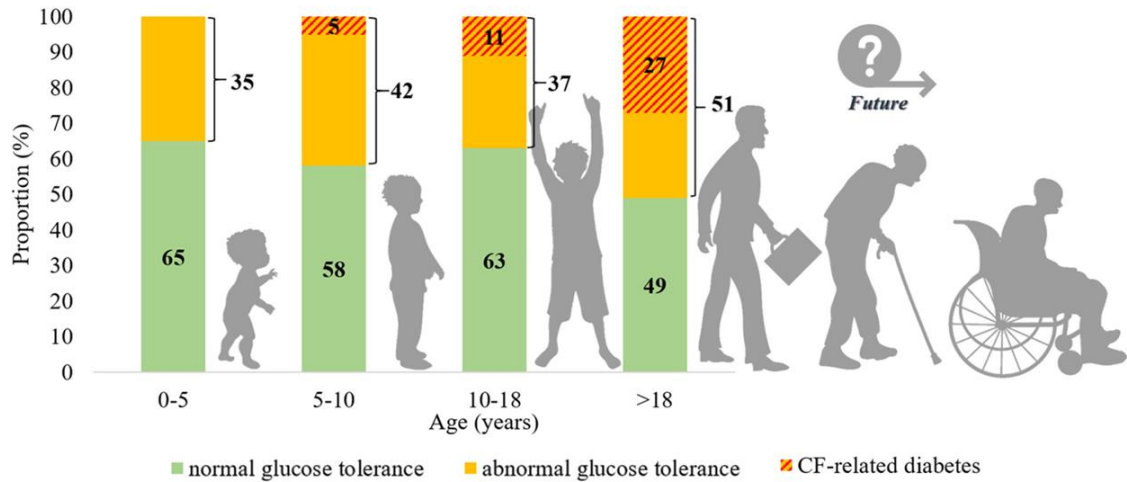




Impact des triples modulateurs de CFTR sur la tolérance au glucose dans la Mucoviscidose

Early onset of abnormal glucose tolerance in patients with cystic fibrosis (CF)



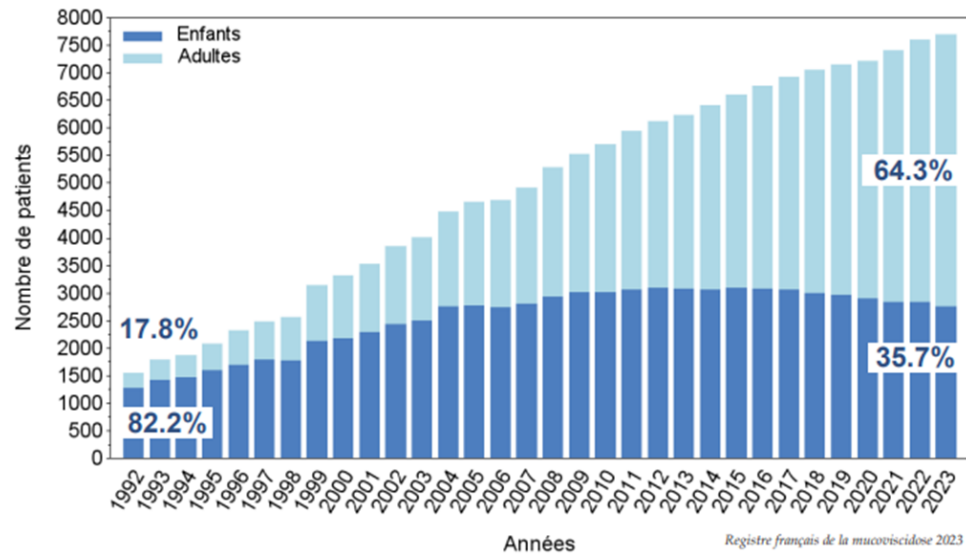
Dr. Laurence Weiss
CRCM Pédiatrique
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg



Liens d'intérêt :

- Vertex
- Viatrix
- Sanofi
- Novartis

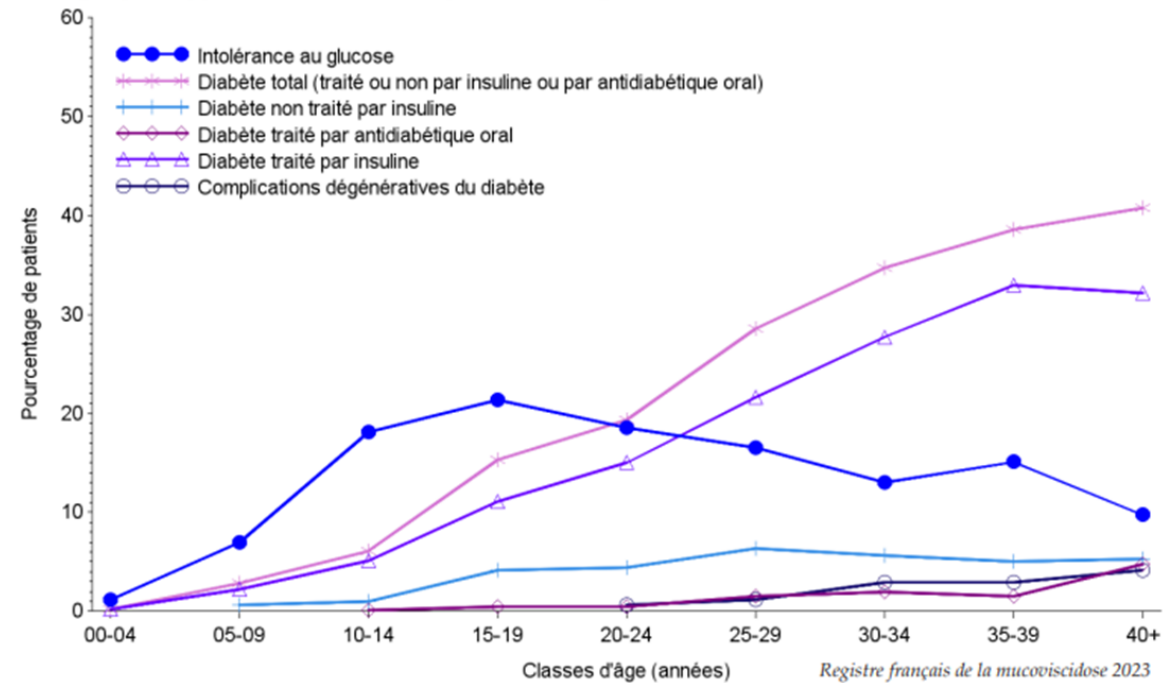
Le diabète de la mucoviscidose : Principale comorbidité associée à la mucoviscidose



	Classes d'âge (années)										Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+			
Effectif total	617	774	801	946	880	785	761	716	1408	7688		
Test HGPO réalisé	7	75	350	376	311	220	181	173	241	1934	25.2 %	
Intolérance au glucose	7	54	145	202	163	130	99	108	137	1045	13.6 %	
Diabète total (traité ou non par insuline ou antidiabétique oral)	1	22	49	145	170	224	264	276	574	1725	22.4 %	
Diabète non traité par insuline	.	5	8	39	39	50	43	36	74	294	3.8 %	
Diabète traité par antidiabétique oral	.	.	1	4	4	12	15	11	67	114	1.5 %	
Diabète traité par insuline	1	17	41	105	132	170	211	236	453	1366	17.8 %	
Complications dégénératives du diabète	6	9	22	21	59	117	1.5 %	
- Rétinopathie	4	9	12	22	47	0.6 %	
- Néphropathie	5	7	18	13	39	82	1.1 %	
- Neuropathie	1	.	3	.	14	18	0.2 %	
- Macroangiopathie diabétique	1	.	6	7	0.1 %	
Insuffisance surrénalienne	1	.	3	1	3	10	12	18	34	82	1.1 %	

Registre français de la mucoviscidose 2023

Pourcentages par rapport à l'effectif de chaque classe d'âge.



22,4% des patients sont diabétiques

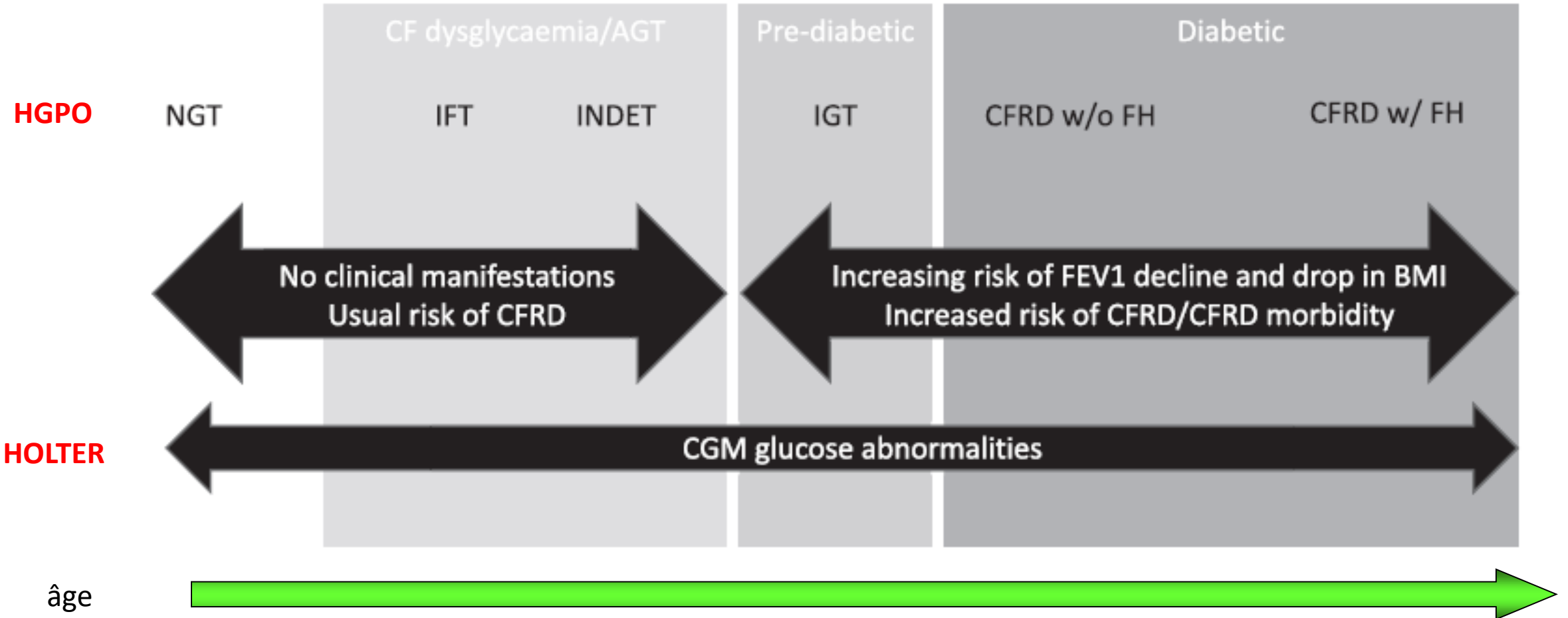
Environ 30% des adultes sont diabétiques

70% des transplantés sont diabétiques

66,1% patients traités par ETI

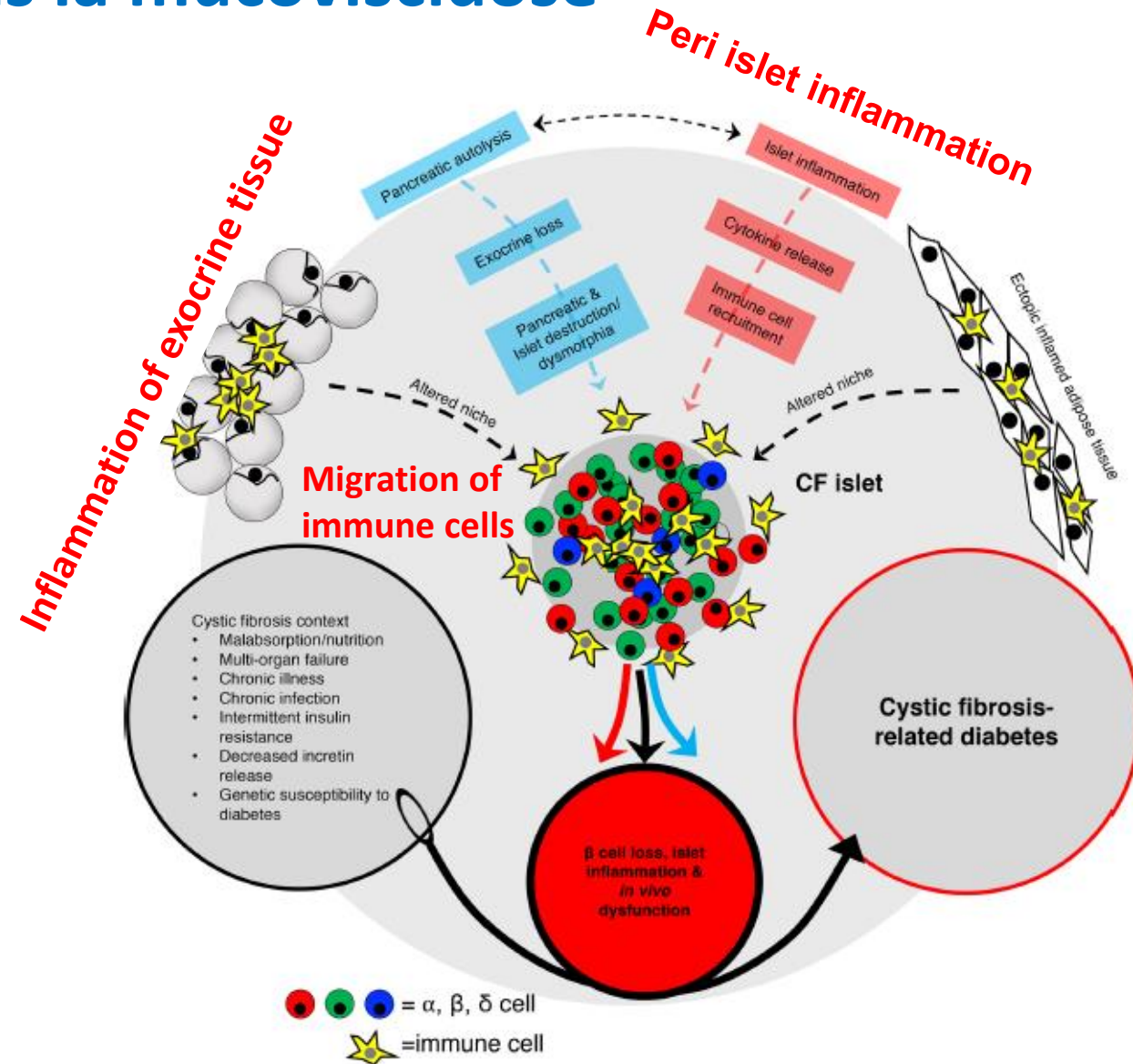
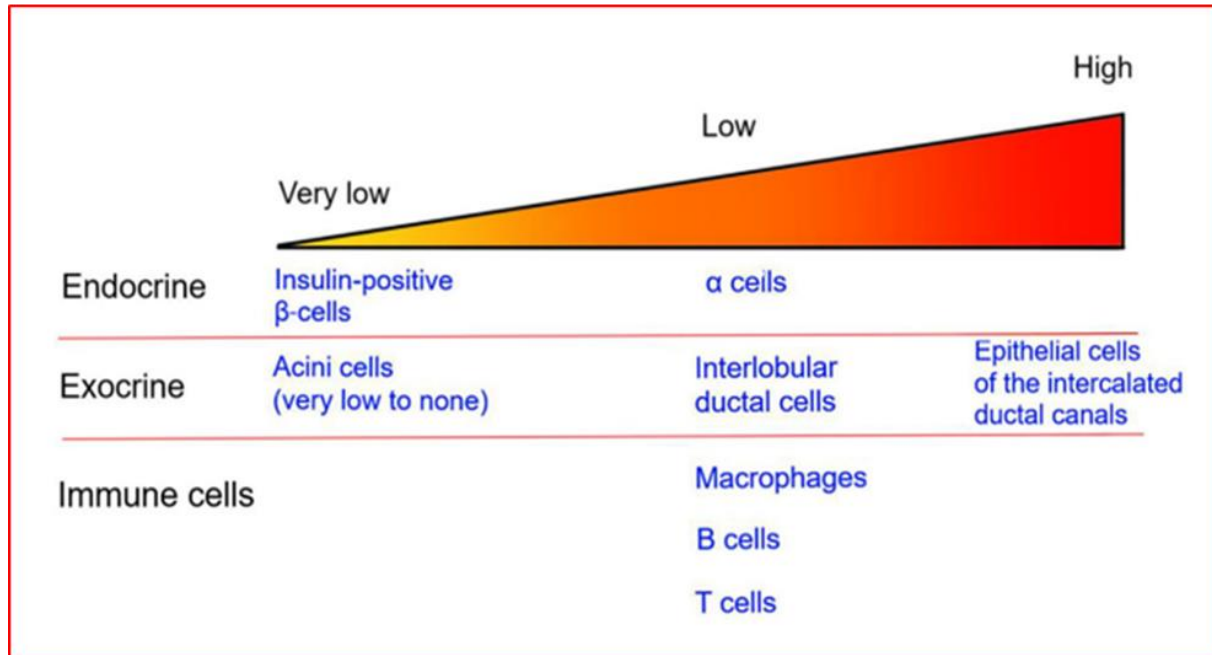
Les anomalies de la tolérance au glucose sont précoces

Le diabète est précédé d'une longue période d'intolérance au glucose



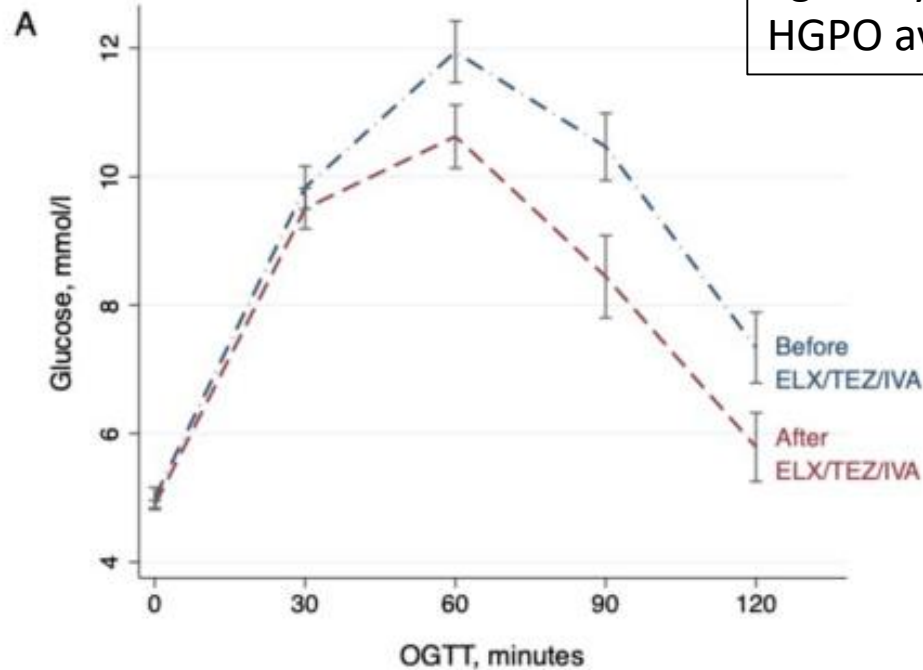
Anomalies de l'insulino sécrétion de la cellule à insuline dans la mucoviscidose

Cellular expression of CFTR in the pancreas

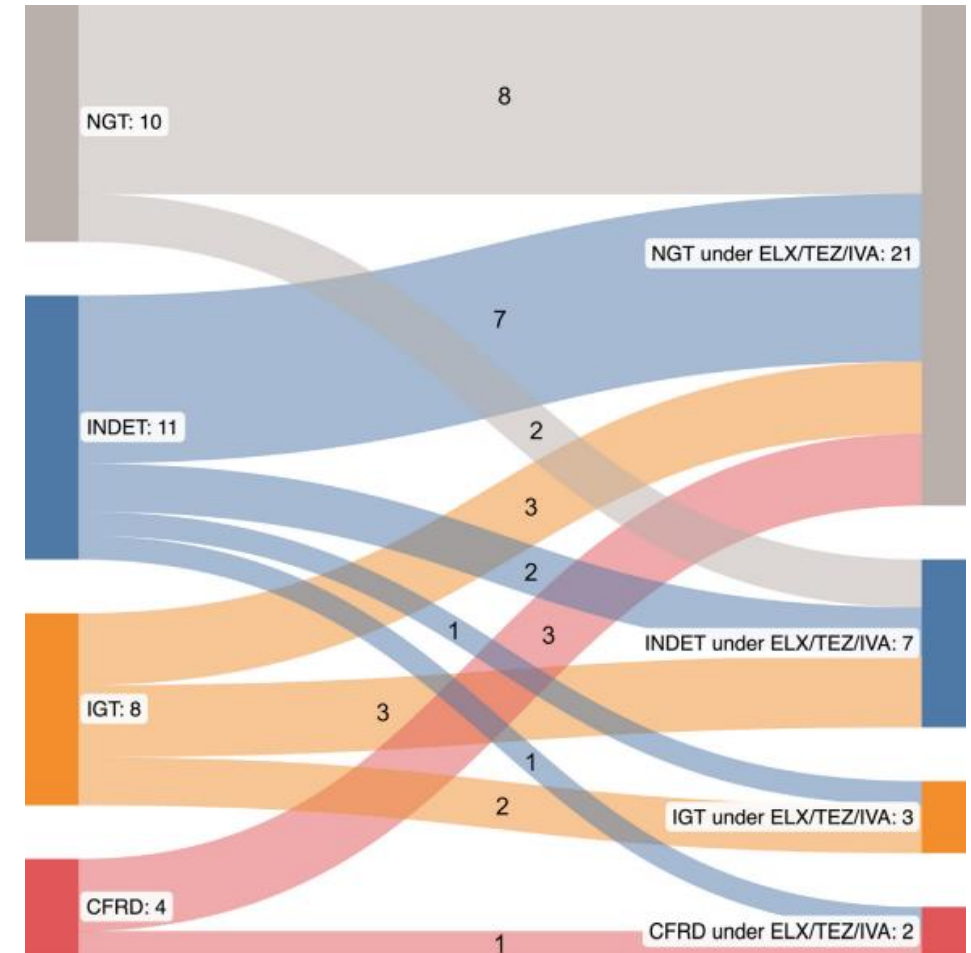


Amélioration de la tolérance au glucose chez des adultes traités par ETI

N=33 patients adultes
âge moyen 27,8 ans
HGPO avant et après ETI



- Diminution de la glycémie moyenne lors de l'HGPO
- Pas de modification de l'insulinémie et du c-peptide
- Pas de changement significatif de la sensibilité à l'insuline (HOMA-IR)



n=16 (48%) s'améliorent

n=4 (12%) s'aggravent

n=13 (40%) restent stables



Etude de la tolérance au glucose chez les adolescents traités par elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor

- Etude observationnelle pédiatrique MODUL-CF
- Tolérance au glucose chez des adolescents 12-18 ans traités par ETI pendant 1 an
- HGPO avant et 12+/- 3 mois après le début d'ETI
- 2 sous-groupes selon l'HGPO M0 :
 - Tolérance normale au glucose (NGT)
 - Tolérance anormale au glucose (AGT)
IFG, ITG et CFRD

n=106 adolescents
NGT tolérance au
 Glucose normale **n=75**
AGT tolérance au
 glucose anormale **n=31**

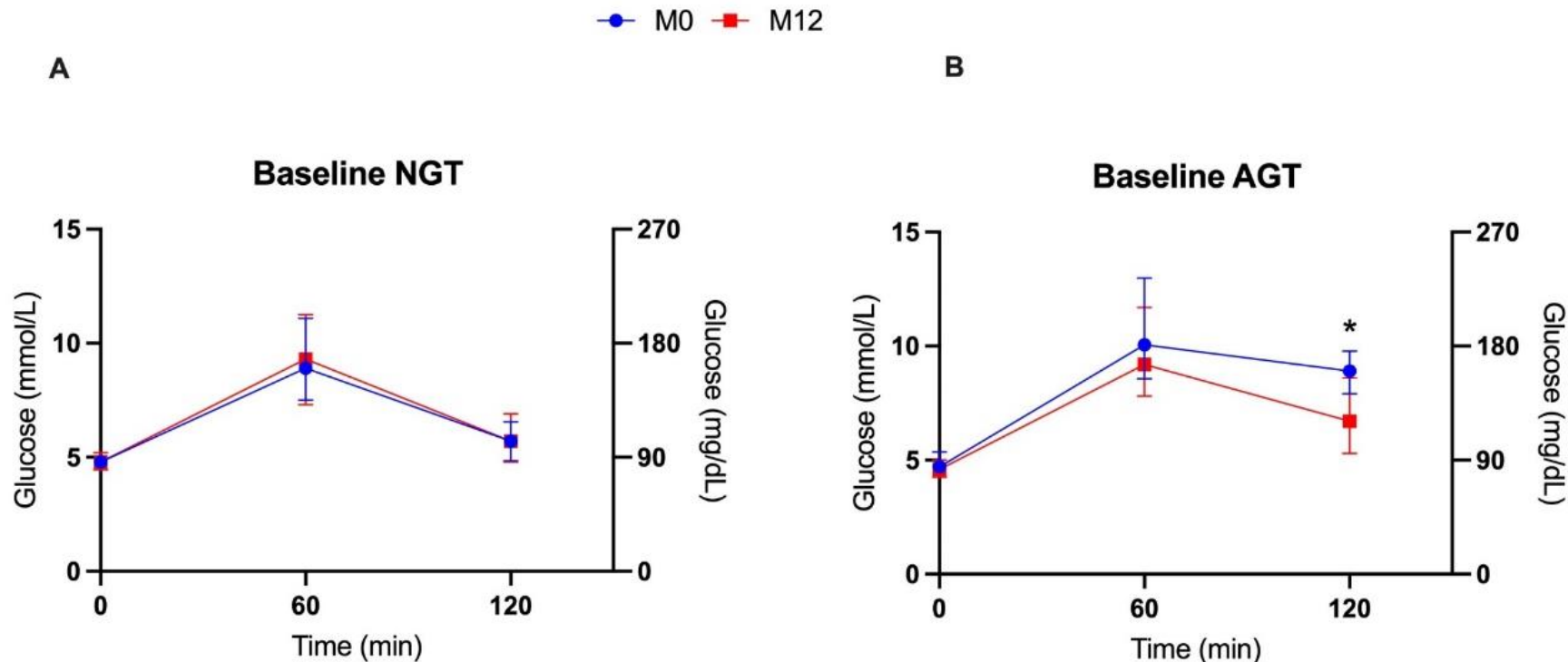
Table 1. Baseline characteristics

	Baseline NGT N=75 M0	Baseline AGT N=31 M0	NGT vs AGT M0
Age (y)	14(13,16)	14(13,15)	0.123
Sex (F) n (%)	33 (44)	14 (45)	0.541
Genotype n (%)			
• F508del homozygous	42 (56)	16 (51,6)	0.670
• F508del heterozygous	33 (44)	15 (48,4)	
BMI z-score	-0.30 (-1.20, 0.35)	-0.45 (-1.34,0.22)	0.595
FEV1 (% predicted)	85.0 (69.6, 96.9)	85.6 (65.5, 95.5)	0.475
Sweat chloride test (meq/l)	83.5 (71-100)	87 (74-105)	0.548
Respiratory colonization n(%)			
• MSSA	55(73)	17(55)	0.063
• Pseudomonas aeruginosa	23 (31)	7(22)	0.391
Previous mCFTR n(%)			
• Lumacaftor/Ivacaftor	42 (56)	16 (52)	0.830
• Ivacaftor	1 (0.01)	0 (0)	
Fasting Glucose (mmol/L)	4.7 (4.5, 5)	5.1 (4.5, 5.6)	0.056
1-h Glucose (mmol/L)	8.5 (7.4, 10.9)	10.2 (8.7, 12.6)	0.017
2-h Glucose (mmol/L)	5.7 (4.8, 6.6)	8.3 (6.7, 9.1)	<0.001

NGT, normal glucose tolerance; AGT, abnormal glucose tolerance including IFT IGT and CFRD, BMI, body mass index



Amélioration de la tolérance au glucose chez les adolescents intolérants traités par ETI



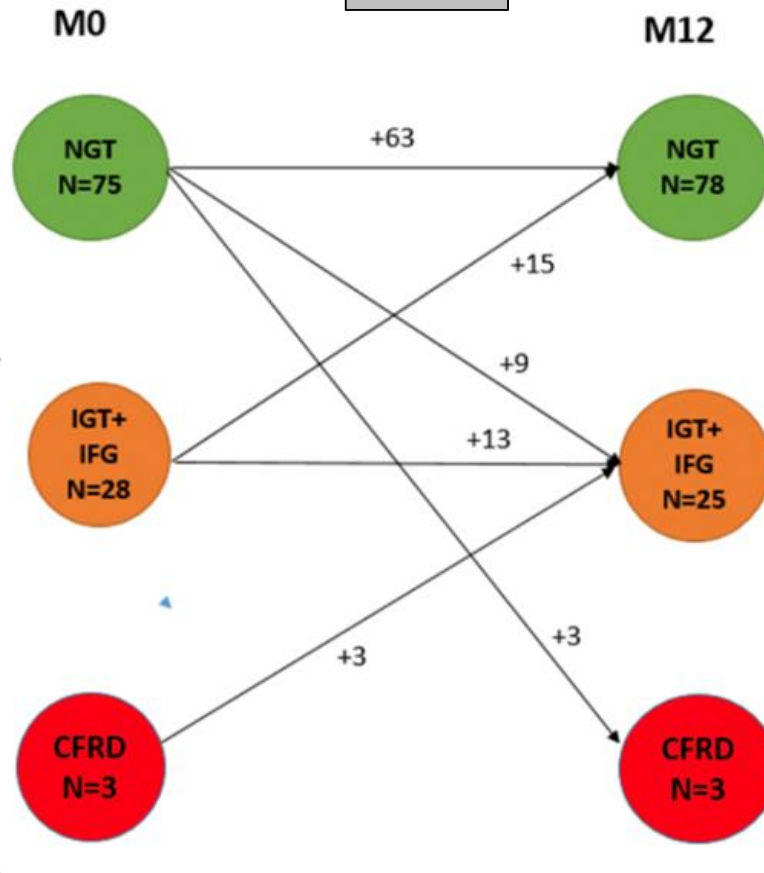
OGTT at baseline and 12 months after the beginning of ETI. Participants have been grouped according to the baseline glucose tolerance. NGT, normal glucose tolerance; AGT, abnormal glucose tolerance (including IFG and IGT)

Pas de changement des glycémies à t-1h et t-2h après 1 an de traitement chez les adolescents normo-tolérants
Diminution significative de la glycémie à t-2h chez les patients avec tolérance au glucose anormale (AGT)
($p=0,006$)

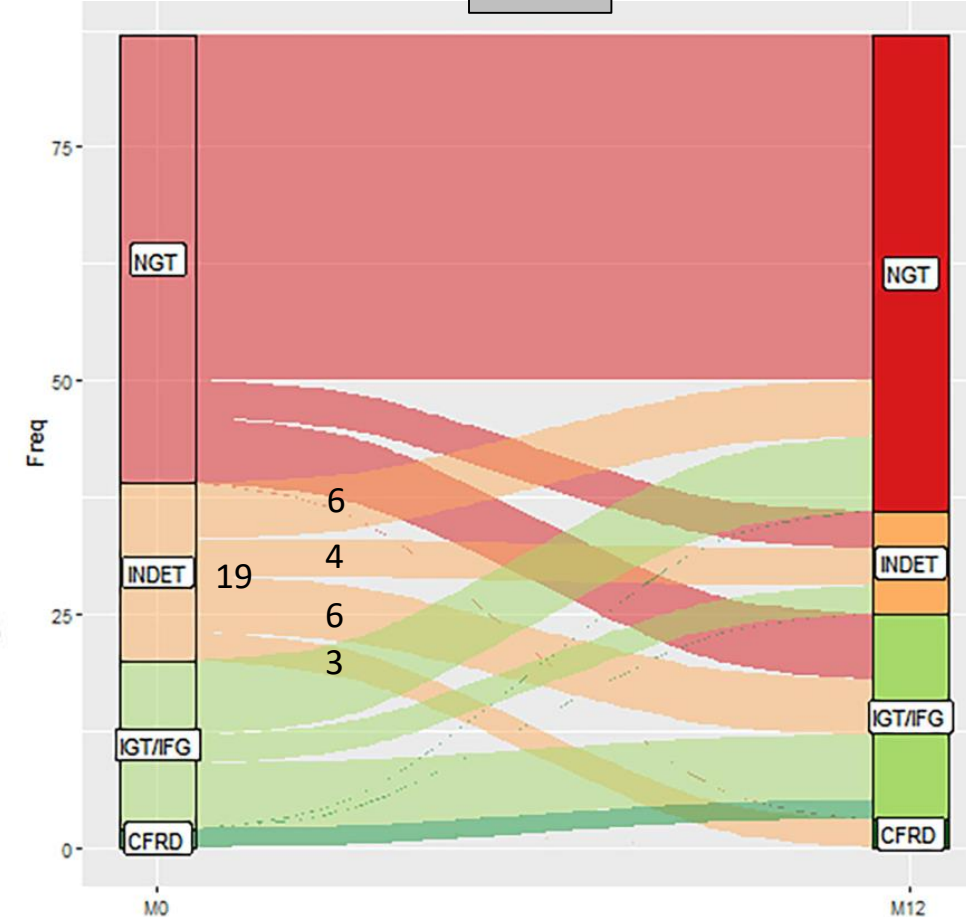


Changement de catégories de tolérance au glucose après un an de traitement par ETI

n=106



n=87



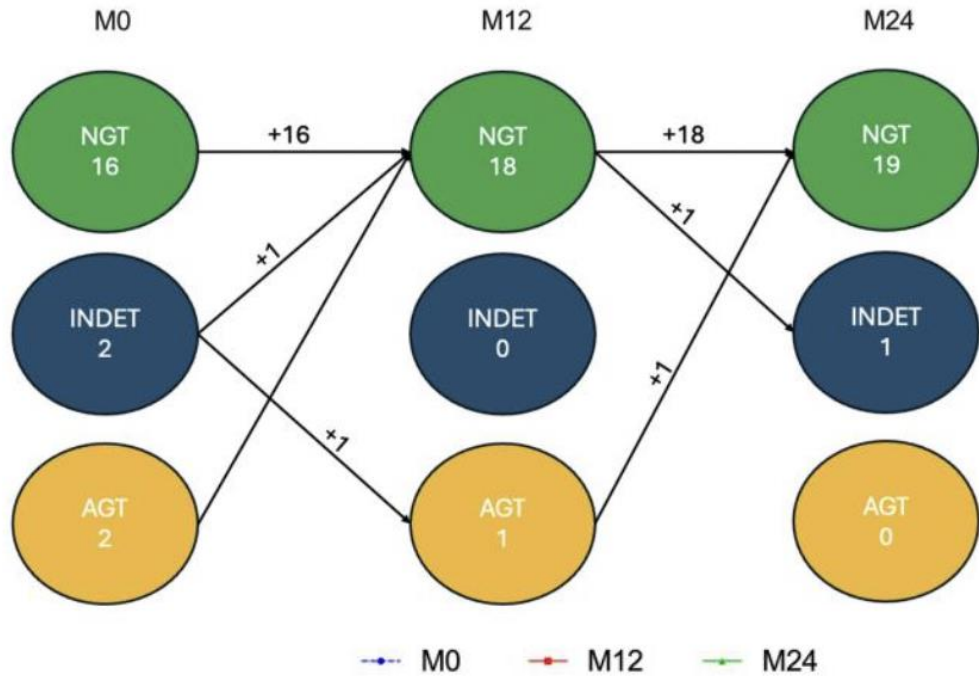
Patients ayant eu une HGPO aux temps t0 t-1h et t-2h

- Augmentation du nb de patients NGT après un an de traitement par ETI, près de 50% des patients AGT deviennent NGT
- 21% NGT progressent vers AGT → d'autres déterminants jouent un rôle dans les changements de tolérance au glucose pendant l'adolescence



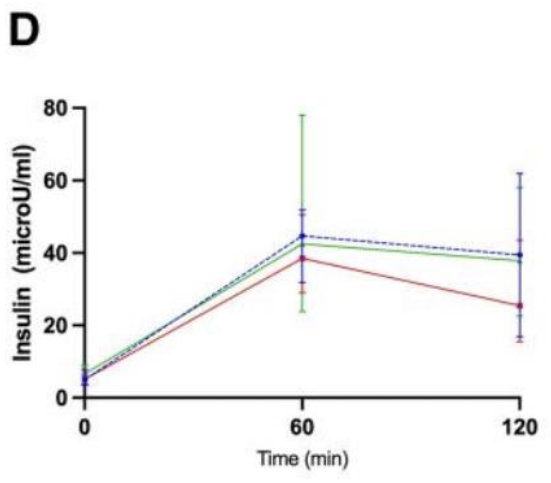
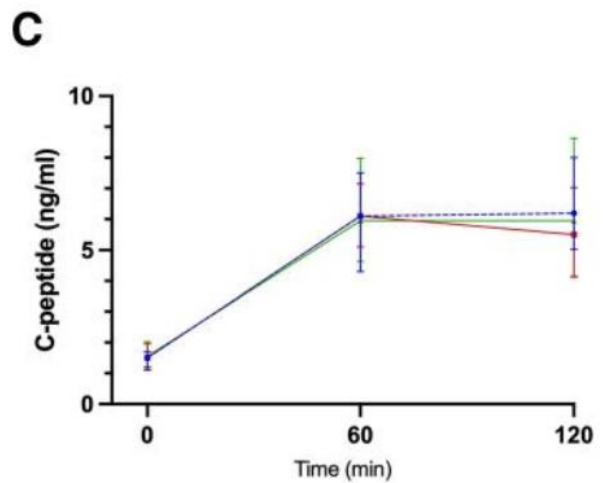
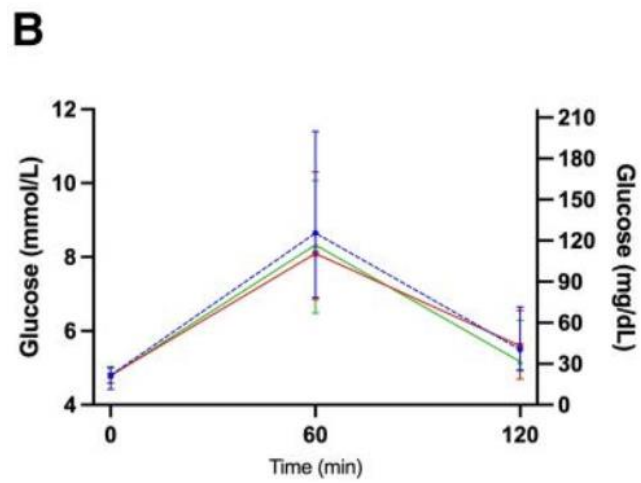
Tolérance au glucose chez les adolescents traités par ETI à 1 an et à 2 ans

n=20

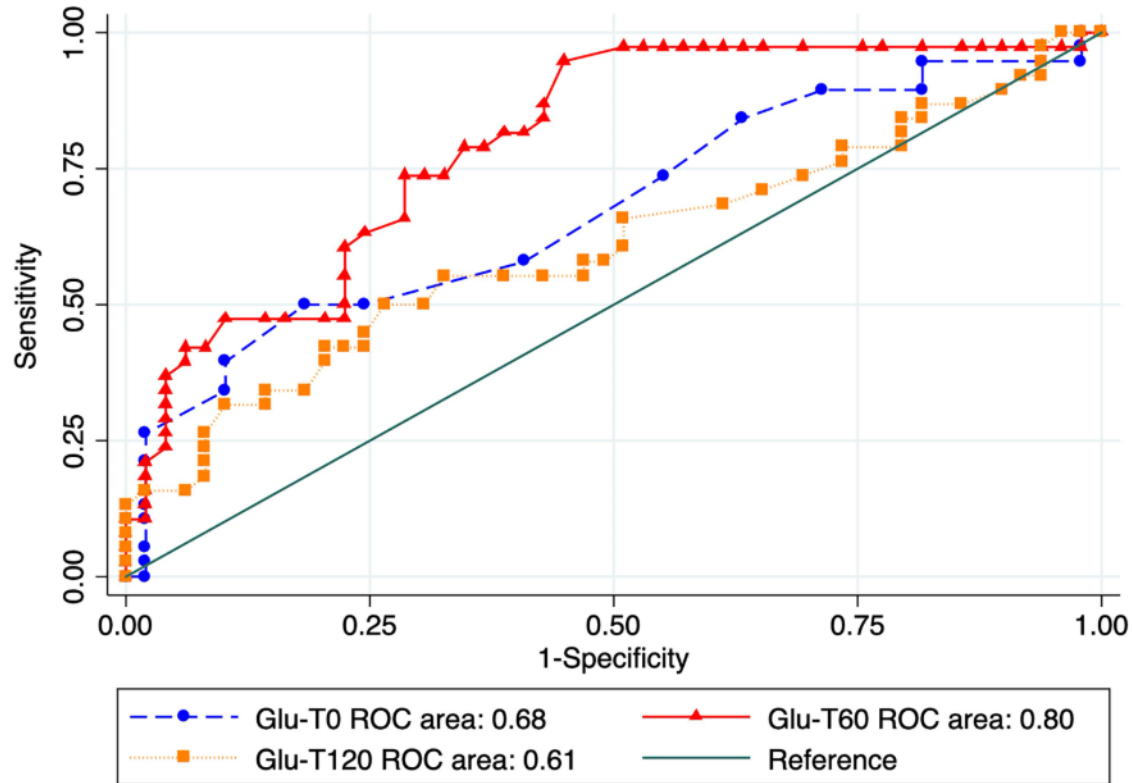


Étude ancillaire réalisée dans un sous-groupe de **20 patients** avec **HGPO à 24 mois** avec des mesures de **peptide C** et d'**insulinémie**

Pas de différence significative des dosages de glycémie, c-peptide et insulinémie à l'HGPO M12 et M24 par rapport à M0



Facteurs prédictifs de l'évolution vers une tolérance anormale au glucose à 1 an de traitement par ETI



- La glycémie à t-1h de l'HGPO était le seul facteur prédictif statistiquement significatif de l'évolution NGT vers AGT après 1 an de traitement par ETI
- Une augmentation de 1 mmol/L(18 mg/dL) de la glycémie à t-1h augmente le risque X 1,5 d'être AGT à 12 mois (OR 1,51, p=0,001)
- Le seuil de glycémie t-1h supérieur ou égal à 8,7 mmol/L a été identifié pour prédire l'évolution NGT vers AGT avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 61,2%

ROC curve for fasting, 1-h and 2-h glucose during the baseline oral glucose tolerance test as predictors of glucose tolerance (NGT vs AGT) after 12 months of treatment with ETI (n = 87)

Analyse multivariée incluant l'âge, le sexe, le poids, la prise antérieure d'un mCFTR et les valeurs de glycémie à t0, t-1h et t-2h

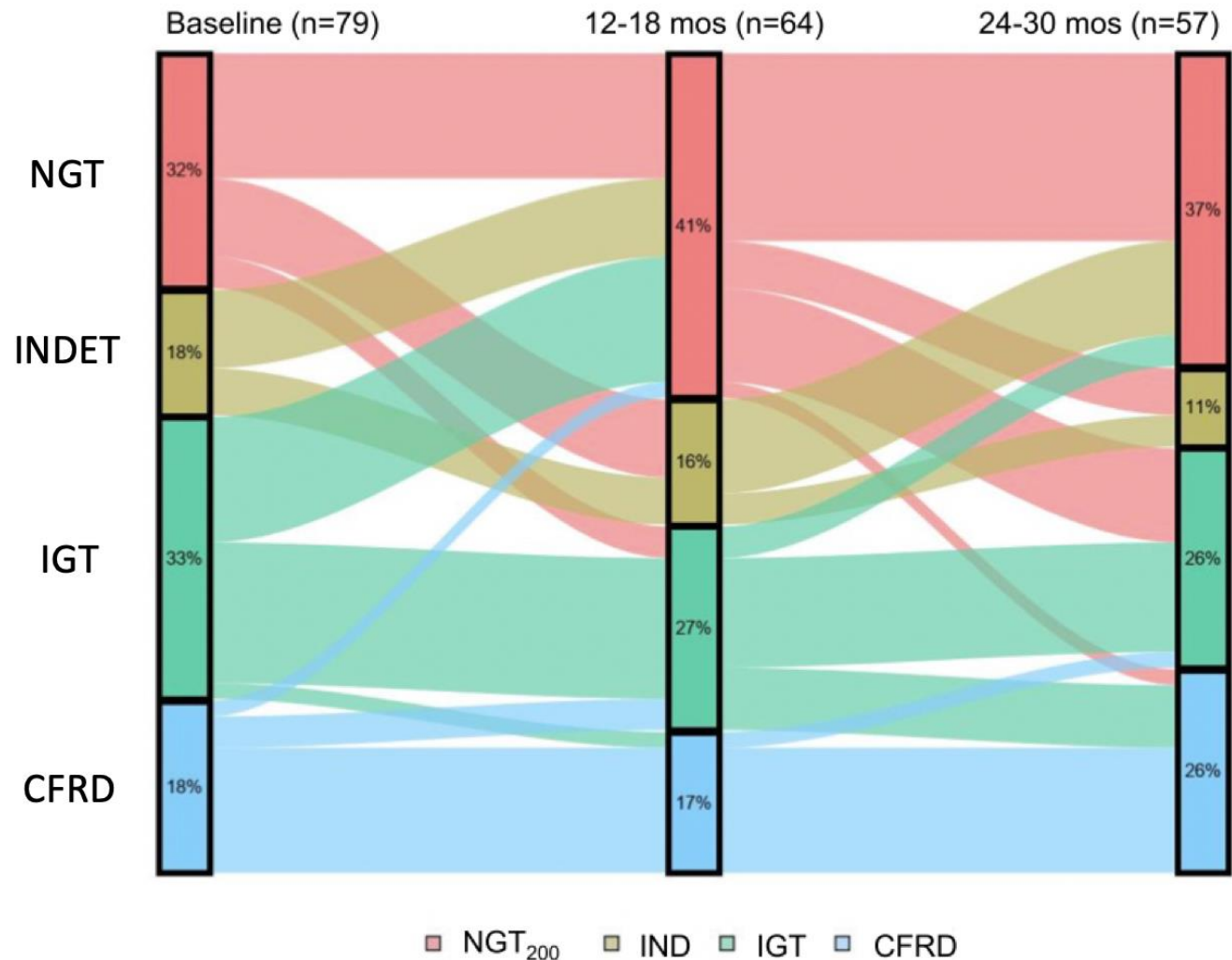
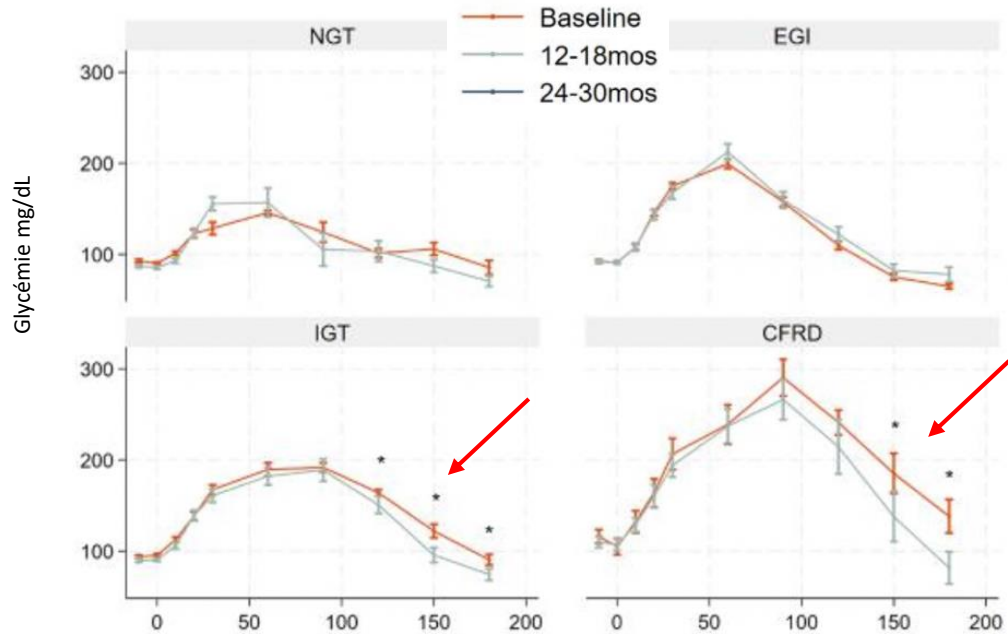
Evaluation de la tolérance au glucose à 1 an et à 2 ans de traitement par ETI

Age, years		19.6 (14.7, 27.3)	
Male, n (%)		39 (49.4)	
Weight, kg		59 (52.3, 69)	
BMI, kg/m ²			
Aged ≤ 20 years (n = 41)		20.1 (19, 23.2)	
Aged > 20 years (n = 38)		22.9 (20.7, 24.2)	
BMI Z-score ^a			
Aged ≤ 20 years		0.09 (−0.51, 0.91)	
Aged > 20 years		0.20 (−0.46, 0.49)	
FEV ₁ , %-predicted		90 (66.5, 101.8)	
Modulator therapy ^b , n (%)			
No		37 (46.8)	
Ivacaftor		6 (7.6)	
Lumacaftor/Ivacaftor		14 (17.7)	
Tezacaftor/Ivacaftor		22 (27.8)	
Glucose tolerance, n			
NGT ₂₀₀	NGT ₁₅₅	25	11
IND	EGI	14	28
IGT	IGT	26	26
CFRD	CFRD	14	14
OGTT profile			
Fasting glucose, mg/dL		94 (89, 103)	
Fasting glucose, mg/dL ^c (n = 70)		93 (89, 100)	
1-hour glucose, mg/dL		195 (165, 226)	
2-hour glucose, mg/dL		141 (107, 183)	
HbA _{1c} , % (n = 77)		5.6 (5.3, 5.9)	

Etude PROMISE-ENDO (Promise Endocrine substudy)

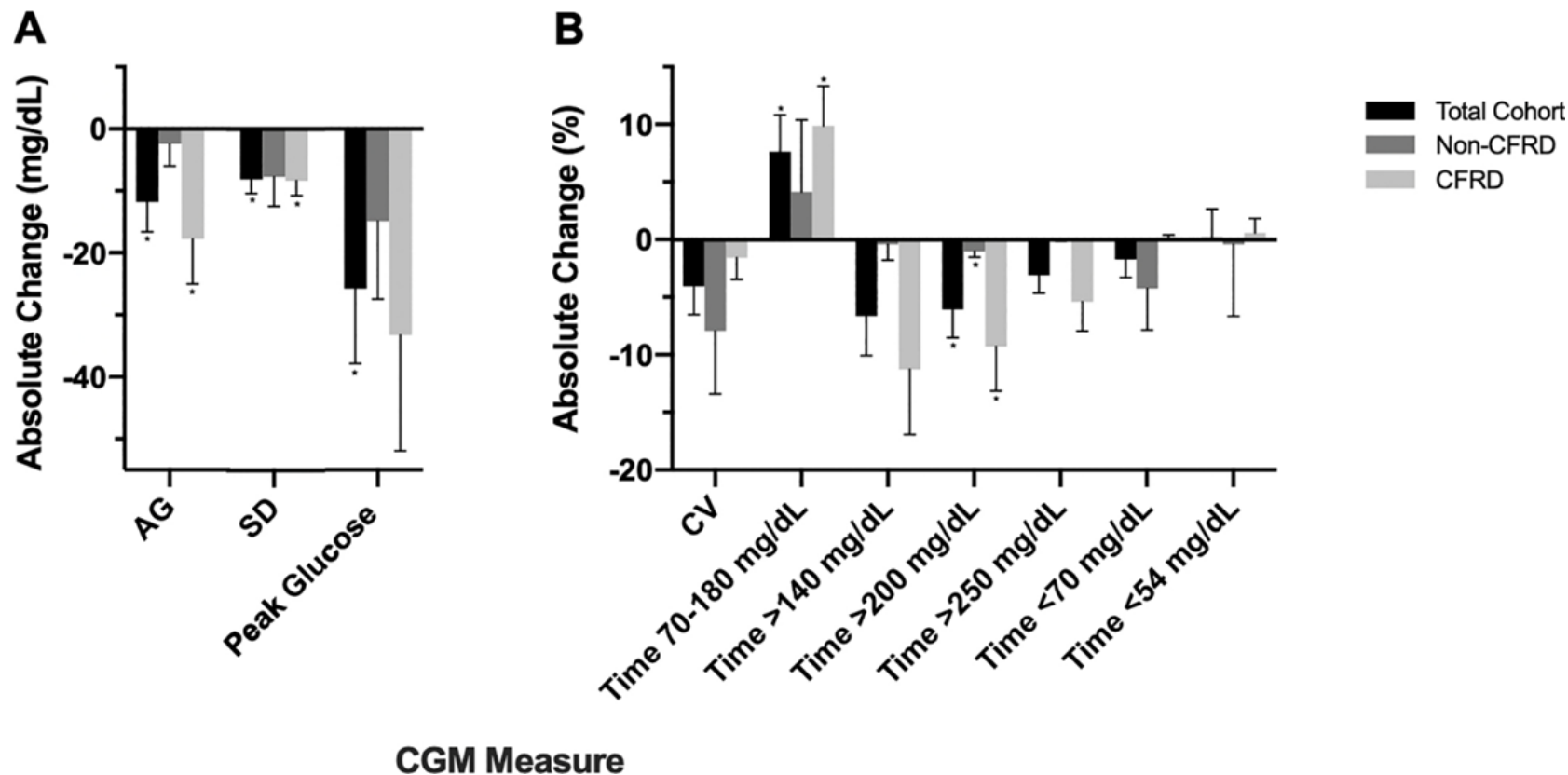
- Patients traités par ETI 12 ans et plus et porteur d'au moins une mutation DF508
- Hba1c et HGPO avec c-peptide
- M0 n=79, âge moyen 19,6 ans
- M12-18 n = 68
- M24-30 n = 58

Evolution de la tolérance au glucose après 1 et 2 ans de traitement par ETI



- Diminution significative des glycémies à M12-18mois chez les patients intolérants ou diabétiques
- Pas de changement significatif à M24
- Pas de variation significative des mesures d'insulino-sécrétion à 1 an et à 2 ans

Amélioration de la tolérance au glucose chez des patients adultes traités par ETI



33 patients adultes
Âge moyen 30 ans
CFRD 50%
CGM avant et sous Kaftrio

Amélioration des paramètres CGM sous KAFTRIO

- glucose moyen, % de pic de glucose > 2 g/l et % dans la cible 70-180
- Surtout chez les diabétiques
- Amélioration de la variabilité du glucose

Impact du traitement par ETI sur la tolérance au glucose

- Amélioration de la tolérance au glucose sous ETI chez les patients jeunes intolérants au glucose
 - Effets surtout indirects sur la fonction des cellules β par la réduction de l'inflammation des îlots
 - Diminution de l'insulino-résistance par une baisse de l'inflammation systémique
- Evolution persistante de certains patients vers le diabète
 - Masse des cellules β réduite et cicatrices pouvant perturber le fonctionnement des îlots
 - Insulino-résistance (puberté, obésité)
- Intérêt de poursuivre le dépistage des troubles glucosés
- Impact d'ETI introduit précocement pour prévenir l'intolérance au glucose ?



Remerciements

MODUL-CF

Alfonso Galderisi, Laurence Weiss, Alix Besançon, Nathalie Stremmer, Philippe Reix, Nathalie Wizla, Aline Lustre, Cinthia Rames, Aurelie Tatopoulos, Caroline Perisson, Marie-Laure Dalphin, Françoise Troussier, Véronique Houdouin, Katia Bessaci, Laure Cosson, Asma Gabsi, Harriet Corvol, Eric Deneuille, Véronique Storni, Sophie Ramel, Stéphanie Bui, Marie-Christine Heraud, Natascha Remus, Frédéric Huet, Manuella Scalbert, Laurent Mely, Elsa Gachelin, Marie Giannantonio, Alexia Letierce, Djouher Sahki, Christophe Marguet, Anne-Sophie Bonnel, Isabelle Sermet-Gaudelus ✉ on behalf of the MODUL-CF group

- Ensemble des équipes pédiatriques participant à l'étude MODUL-CF
- Dr Alfonso Galderisi
- Dr Anne-Sophie Bonnel
- Djouher Sahki
- Pr Isabelle Sermet





Merci à l'équipe du CRCM pédiatrique de Strasbourg

