

JOURNÉES SCIENTIFIQUES DE LA MUCOVISCIDOSE

18^e édition

 20 et 21 mars 2025

 Centre International de Conférence
SORBONNE UNIVERSITÉ - PARIS

NOUVEAU LIEU

Impact des triples modulateurs sur la tolérance au glucose dans la mucoviscidose: Données adultes

Laurence Kessler

Service d'endocrinologie, diabète et nutrition
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
Inserm UMR 1260 – Médecine Nano Régénérative,
Laurence.kessler@chru-strasbourg.fr

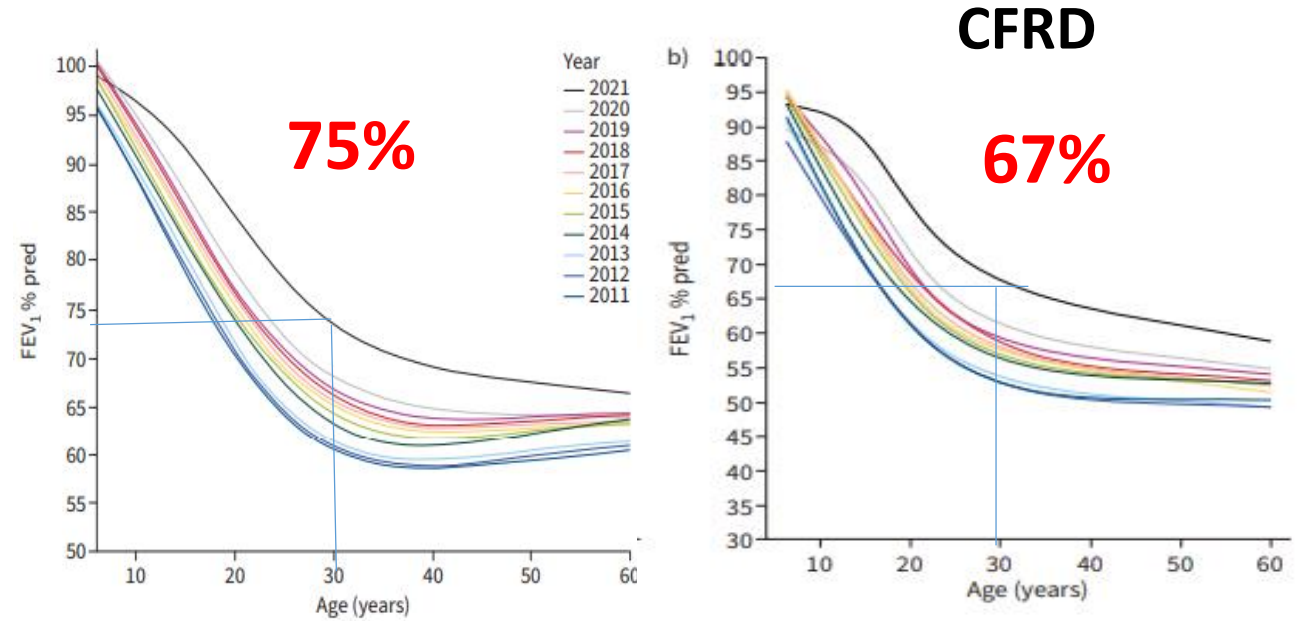
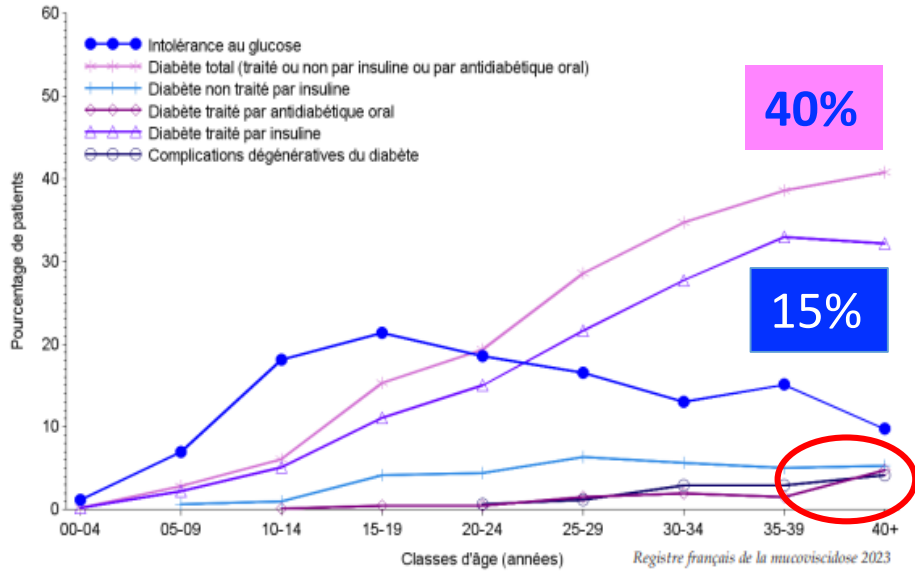
Liens d'intérêt

Compensations financières pour participation à des études cliniques et des groupes de travail comme expert, présentation à des congrès ou réunions, déplacement à des congrès nationaux et internationaux :

- *Abbott, Medtronic, Johnson and Johnson*
- *Novo-Nordisk, Lilly Boehringer, Brothier*
- *GSK, Astra Zéneca, Sanofi-Aventis, Linde*
- *Novartis, BMS, Elivie, Vertex, ASDIA, ISIS-santé, ADIRAL*

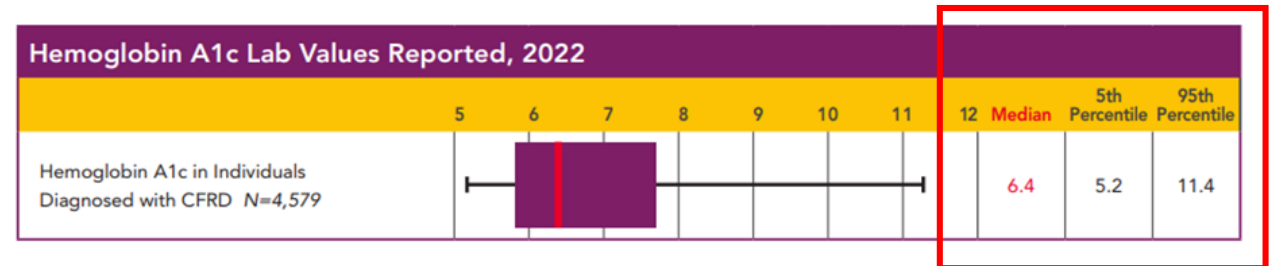
Epidémiologie des troubles glucosés chez l'adulte dans la mucoviscidose – Registre 2023

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

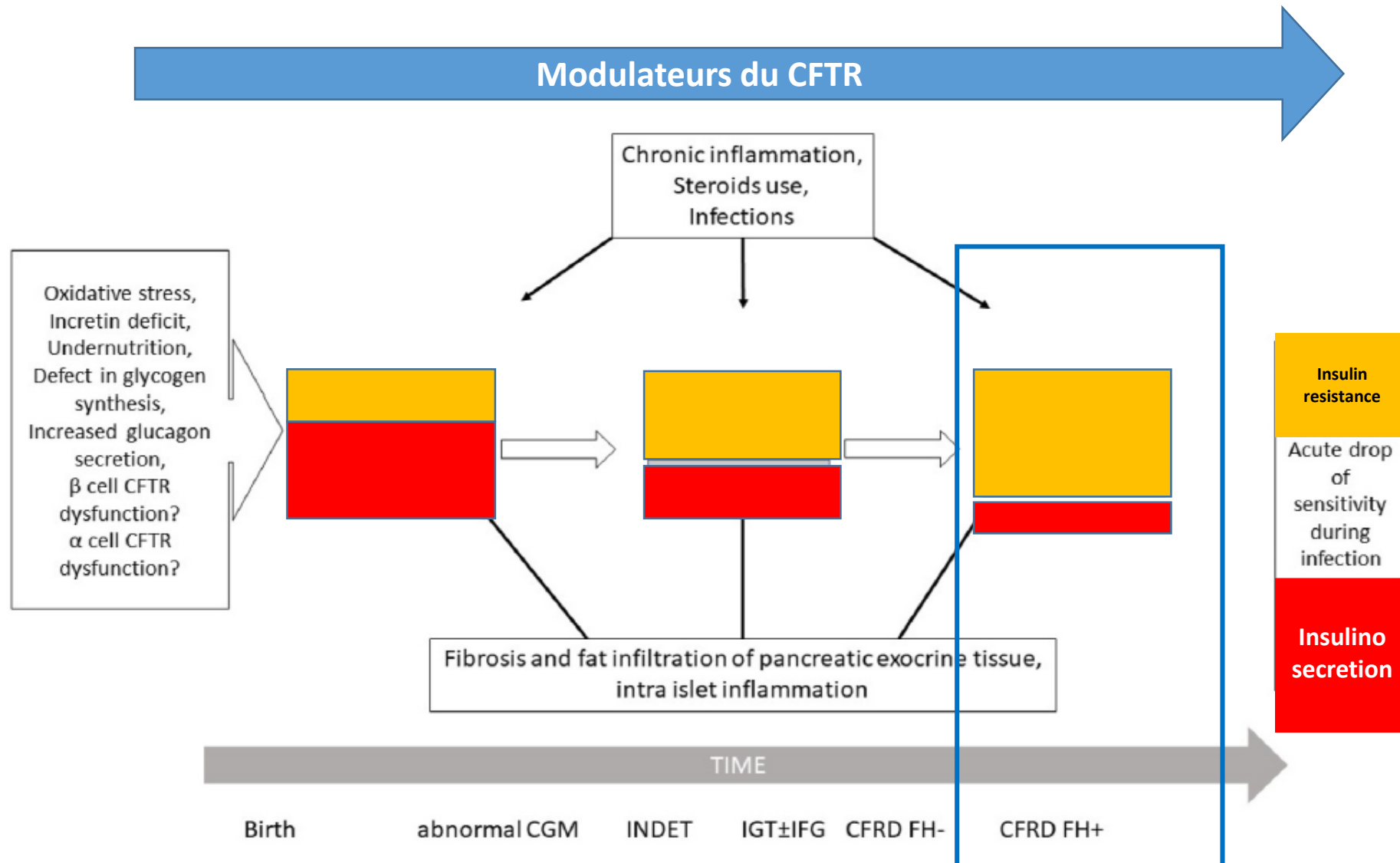


Kerem E, Eur Respir J. 2024 Mar 7;63(3):2301241

CFRD Treatment in 2022	
	Percentage of People With CFRD on Treatment
Dietary change	24.8
Oral hypoglycemic agents	4.3
Intermittent insulin (with illness, steroids, etc.)	3.6
Chronic insulin	68.0
Other diabetes treatments	2.2
No treatment noted in reporting year	14.9



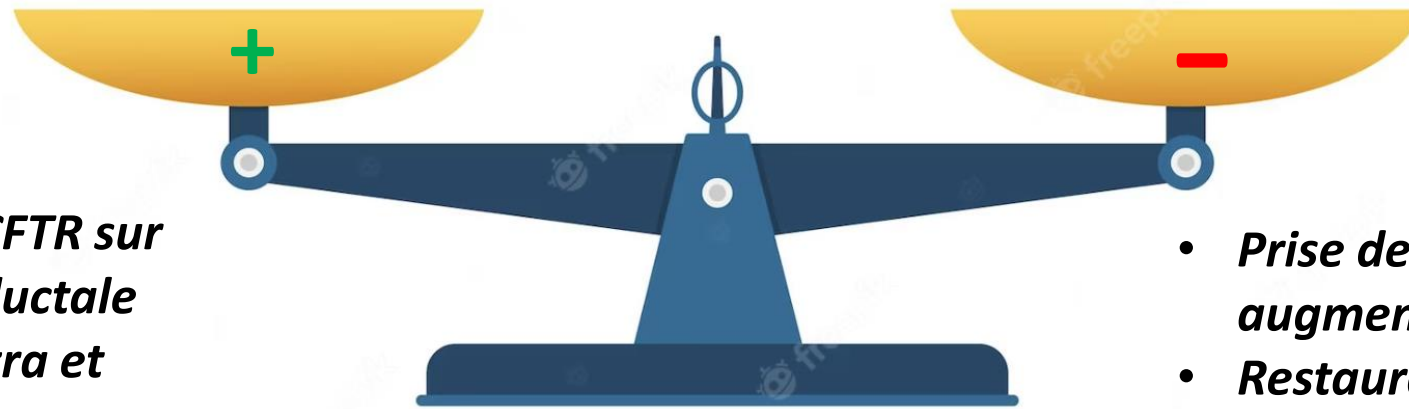
Le diabète de la mucoviscidose: Une balance insulino-pénie/insulino-résistance évolutive



Impact des modulateurs sur le métabolisme glucosé

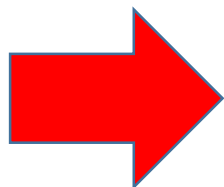
Améliorent la sécrétion et la sensibilité à insuline

Augmentent la résistance à insuline



- *Améliore la fonction de CFTR sur les cellules à insuline et ductale*
- *Réduit l'inflammation intra et péri- insulaire*
- *Diminue l'effet inflammatoire systémique pulmonaire*

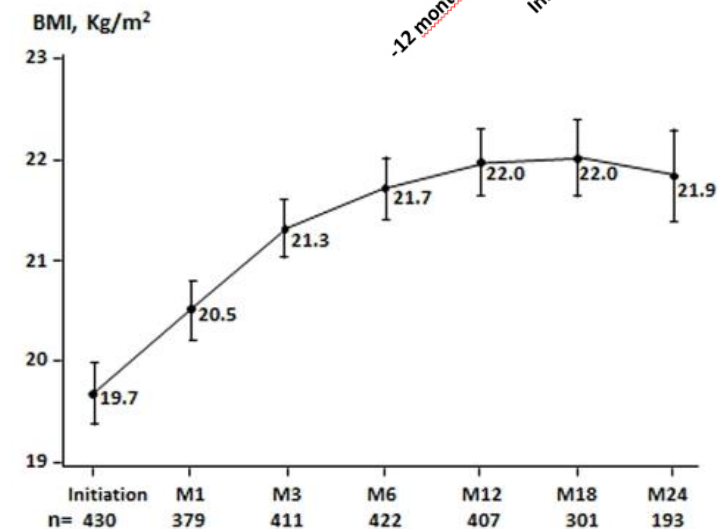
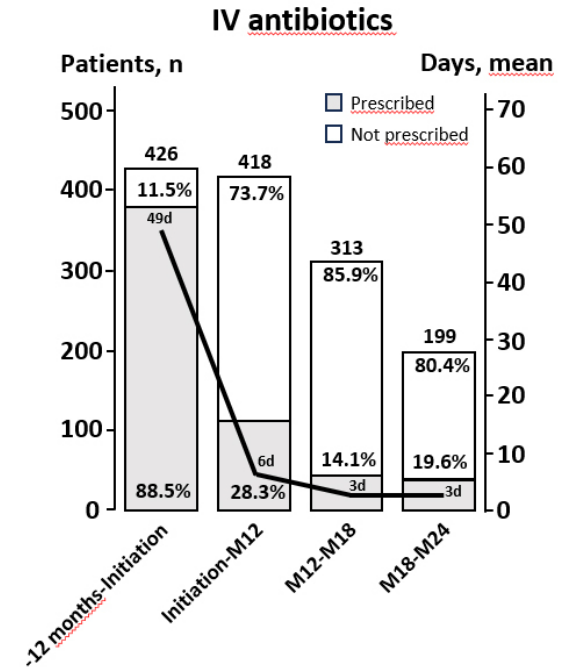
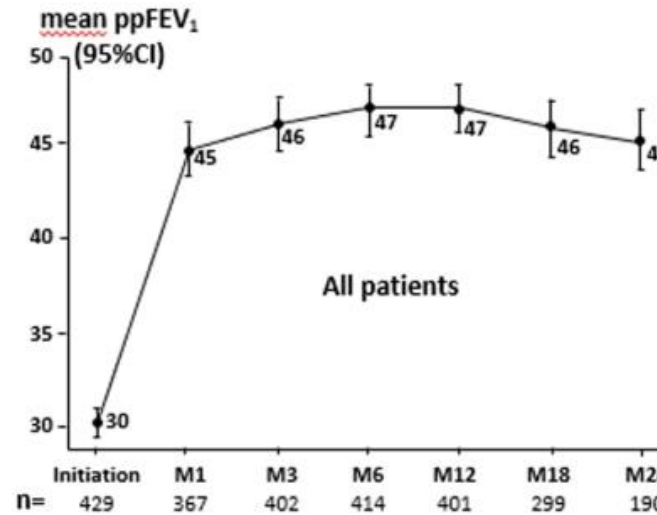
- *Prise de poids due à une augmentation de l'appétit*
- *Restauration des hormones gastro-intestinales*



Effet sur les différents stades des anomalies de la tolérance au glucose ?

Effects de l'elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (ETI) chez l'adulte avec atteinte pulmonaire sévère

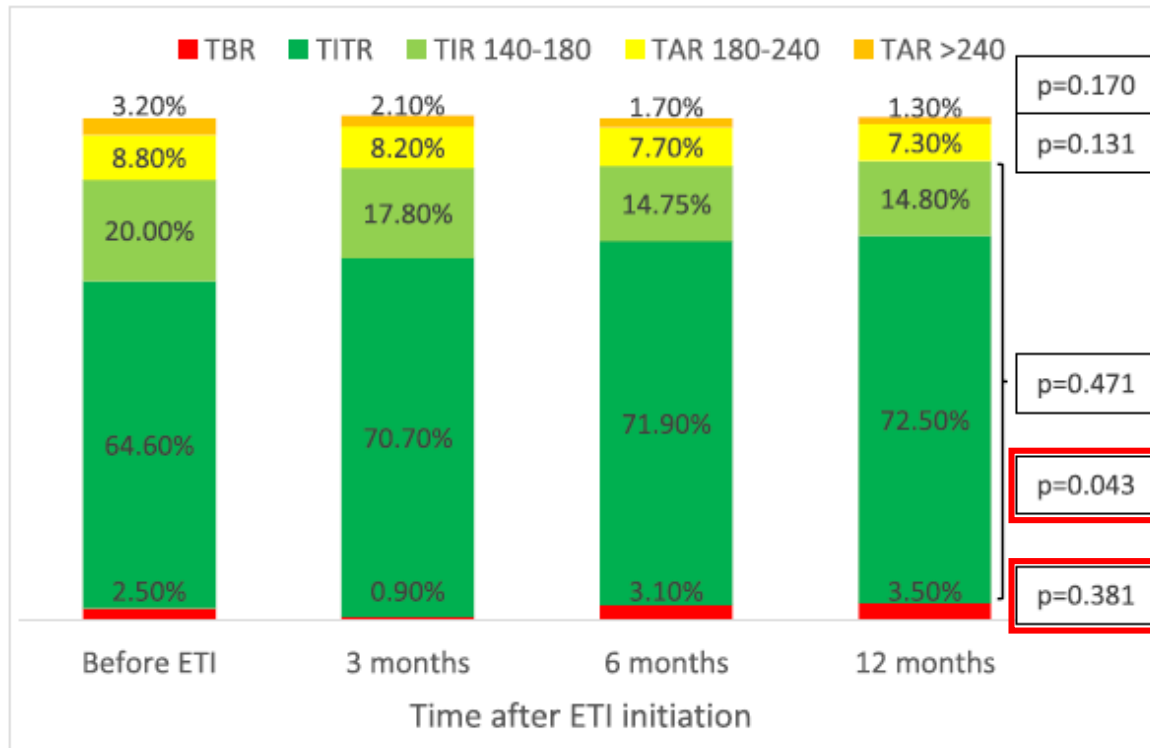
		n=434
Age, years		31 [24; 38]
Female sex		214 (49.3%)
CFTR variants		
Phe508del/Phe508del		209 (48.2%)
Phe508del/Others		225 (51.8%)
Pancreatic insufficiency		409 (94%)
ppFEV ₁		30 [25; 35]
BMI, kg/m ²		19 [18; 21]
Chronic airway infection		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		312 (72.9%)
MSSA		139 (32.6%)
MRSA		37 (8.6%)
<i>Burkholderia cepacia</i>		14 (3.2%)
Diabetes mellitus		
None		244 (56.2%)
Insulin treated	43,8%	154 (35.5%)
Treated without insulin		36 (8.3%)



- 4 (2 %) patients débutent un traitement insulinique
- 22 (12%) patients arrêtent l'insuline
 - 10 (5%) patients avec des doses faibles à l'initiation du CFTRm (< 0,1U/jg/j)
 - 12 patients arrêtent d'eux même sans avis medical

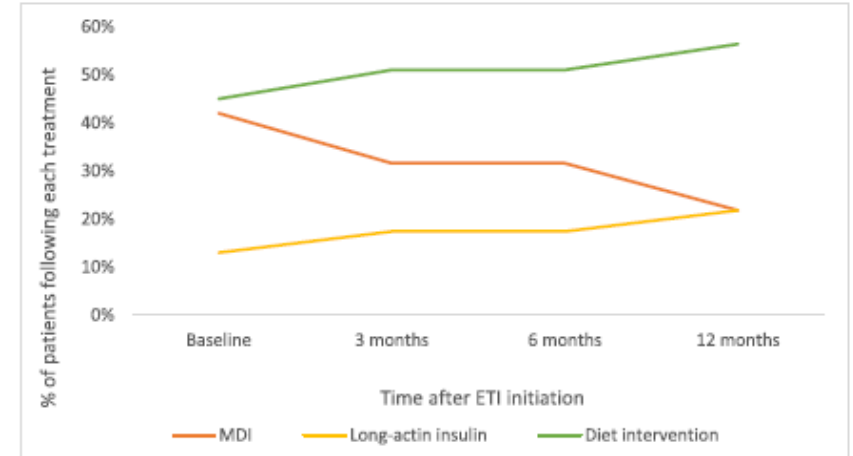
Impact du traitement par ETI sur le contrôle glycémique des sujets vivant avec un DM débutant

- 23 sujets avec DM , 42% sous multi-injections
- Durée du DM: 9 ans, HbA1C=6,3%

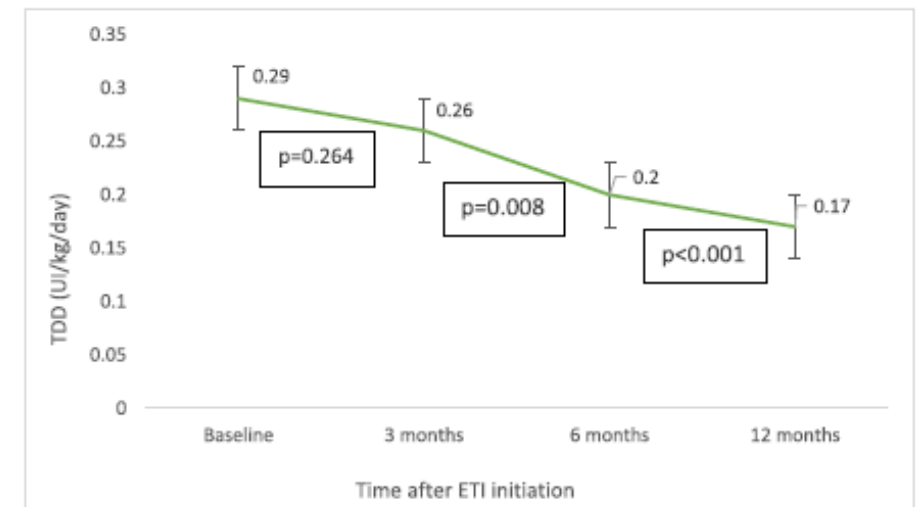


➤ 1 arrêt de traitement insulinaire

Traitement du Diabète



Dose d'insuline



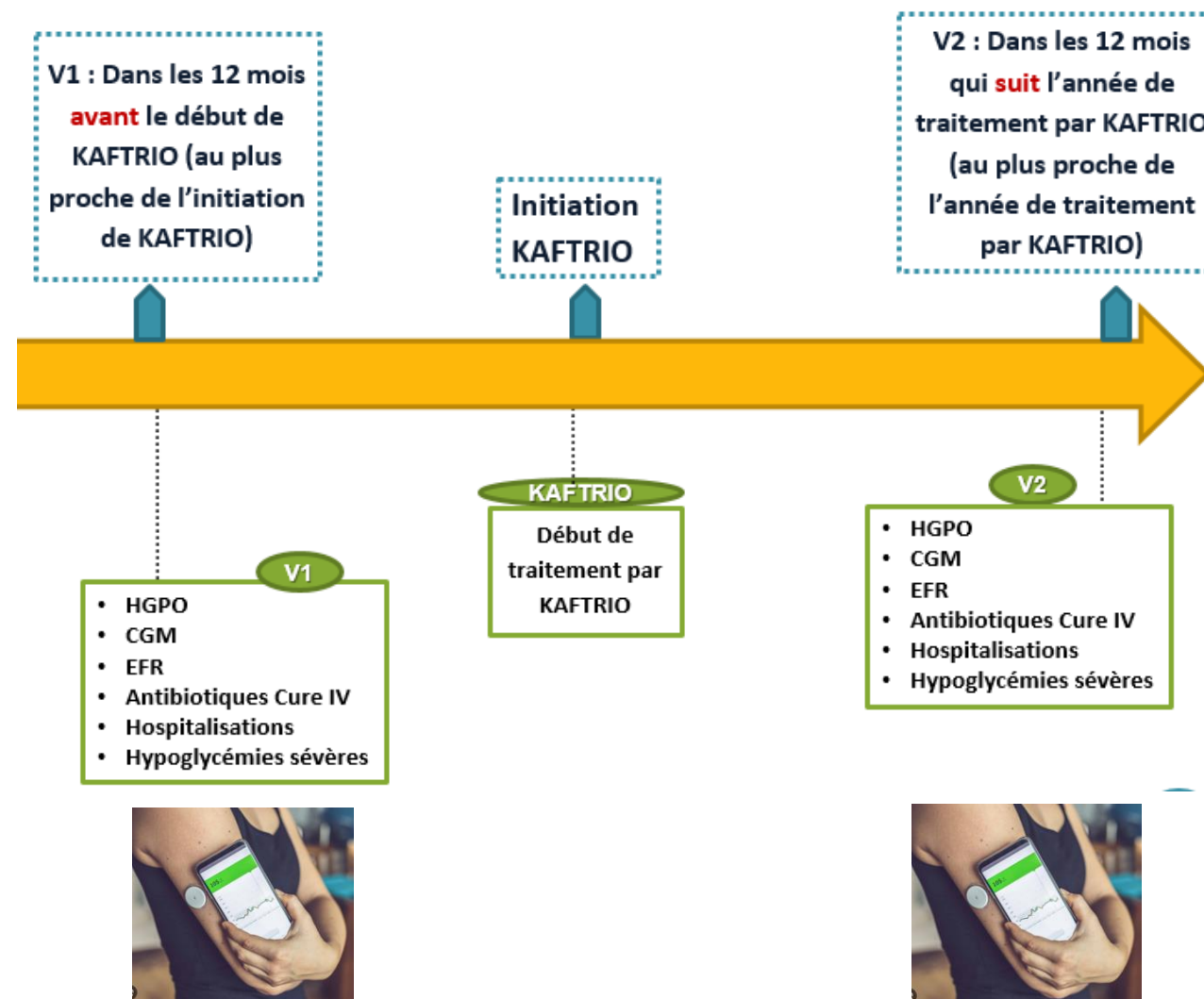
Etude DIATRIM : Objectif

- Evaluer l'impact du traitement par elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor sur le contrôle métabolique, l'état nutritionnel et la fonction respiratoire chez l'adulte vivant avec une mucoviscidose



Méthodologie

- Etude observationnelle, ouverte, multicentrique, nationale, rétrospective
- 8 avril 2024 à 20 décembre 2024
- 13 CRCM
- Critères d'inclusion
 - Patient atteint de mucoviscidose âgé de plus de 18 ans
 - Traité depuis 1 an par elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor
 - Normo tolérant ou intolérant au glucose ou présentant un diabète de la mucoviscidose traité ou non par insuline



Caractéristiques de la population

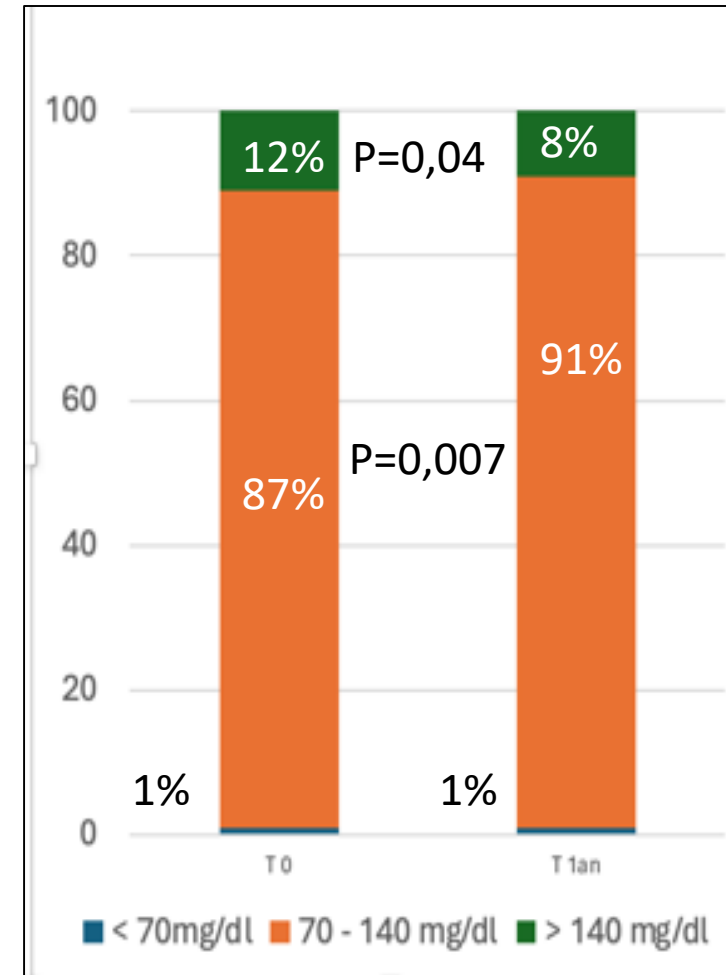
	Population totale	Non diabétiques	Diabétiques
n, %	182	74 (40,6%)	108 (59,4%)
Femme (n, %)	85 (47%)	33 (44%)	52 (48%)
Age (années)	30 [18-73]	26 [23-38]	32 [26-38]
Mutation CFTR (n, %)			
▪ Delta F508	167 (91,7%)	70 (94%)	97 (89%)
▪ Autres	15 (8,3%)	7 (6%)	11 (11%)
IMC (Kg/m ²)	21 [18-23]	21 [18-22]	20 [19-23]
VEMS (%)	62 [41-83]	71 [41-87]	61 [42-79]
Cure d'ATB IV: > 1 cure/an (n,%)	72 (39%)	26 (35%)	46 (43%)
Traitement par modulateurs (n,%)	103 (57%)	38 (51%)	65 (60%)
Tolérance au glucose (n,%)			
• Normale		40 (54%)	
• Intolérance au glucose		26 (38%)	
• Diabète diagnostiqué à l'HGPO		8 (6%)	
Durée du diabète (années)			9,5 [6- 14]

Effet d'un an de traitement par ETI chez les patients adultes non diabétiques

N=74	T 0	T 1an	p
IMC (Kg/m ²)	20,8 [18-22]	22 [20-23]	<0,001
HbA1C (%)	5,6±0,4	5,4±0,3	0,017

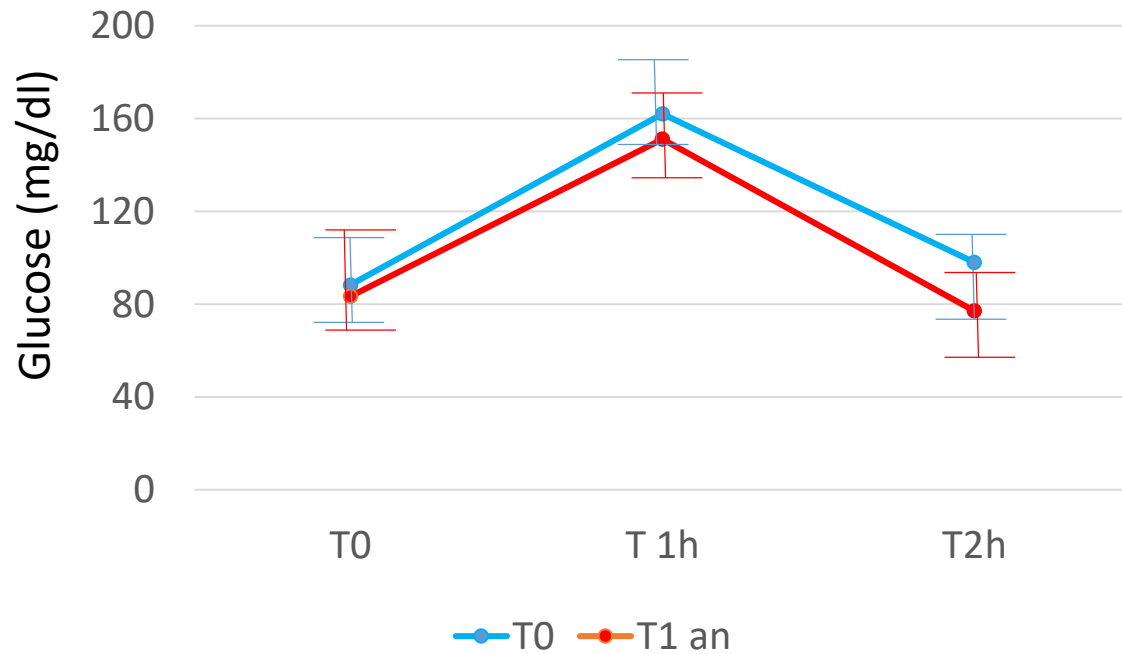
VEMS (%)	71 [41-87]	83,5[57-97]	<0,001
Patients avec > 1 cure/an (%)	46%	11%	0,0001

Mesure continue du glucose

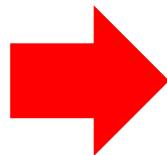
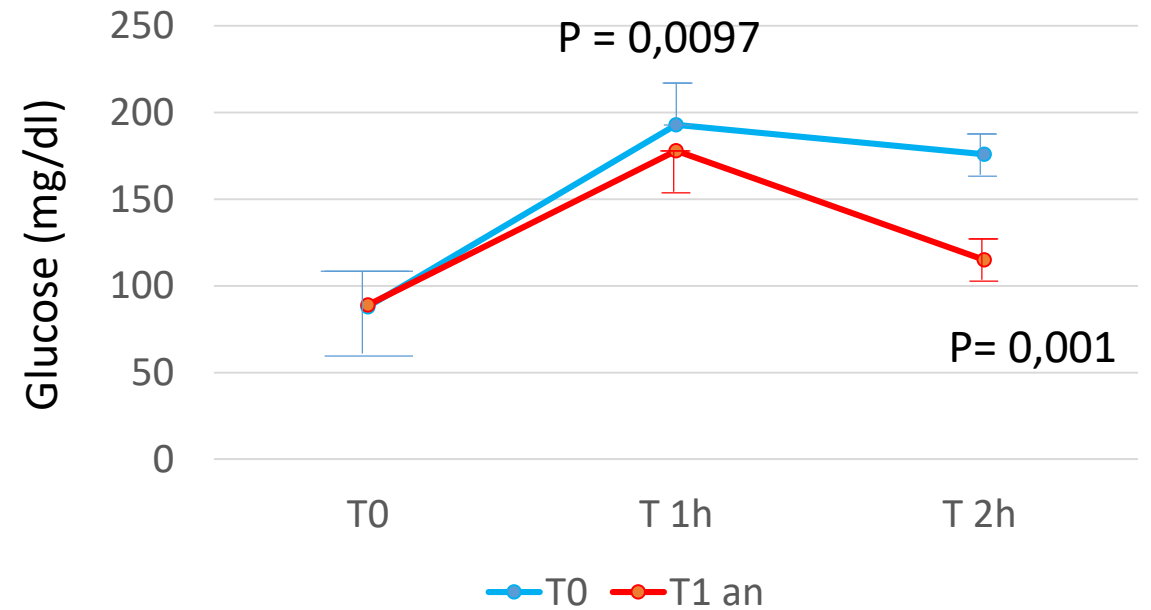


Evolution de l'HGPO après 1 an de traitement par ETI chez les sujets non diabétiques

Tolérance au glucose normale



Intolérance au glucose + diabète nouvellement diagnostiqué

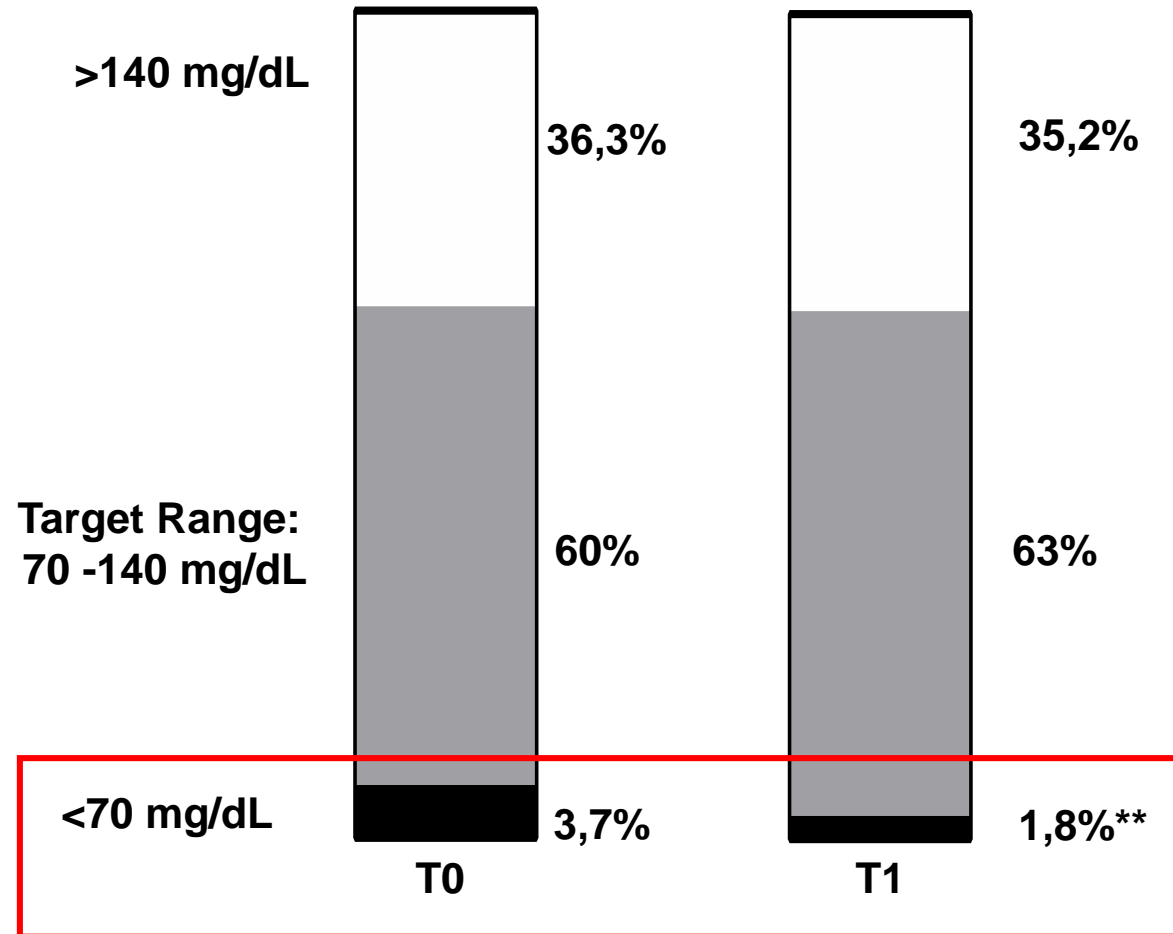


Amélioration de la tolérance au glucose au stade de l'intolérance au glucose chez l'adulte

Evolution de la MCG après 1 an de traitement par ETI chez les sujets diabétiques (TIR 70-140mg/dl)

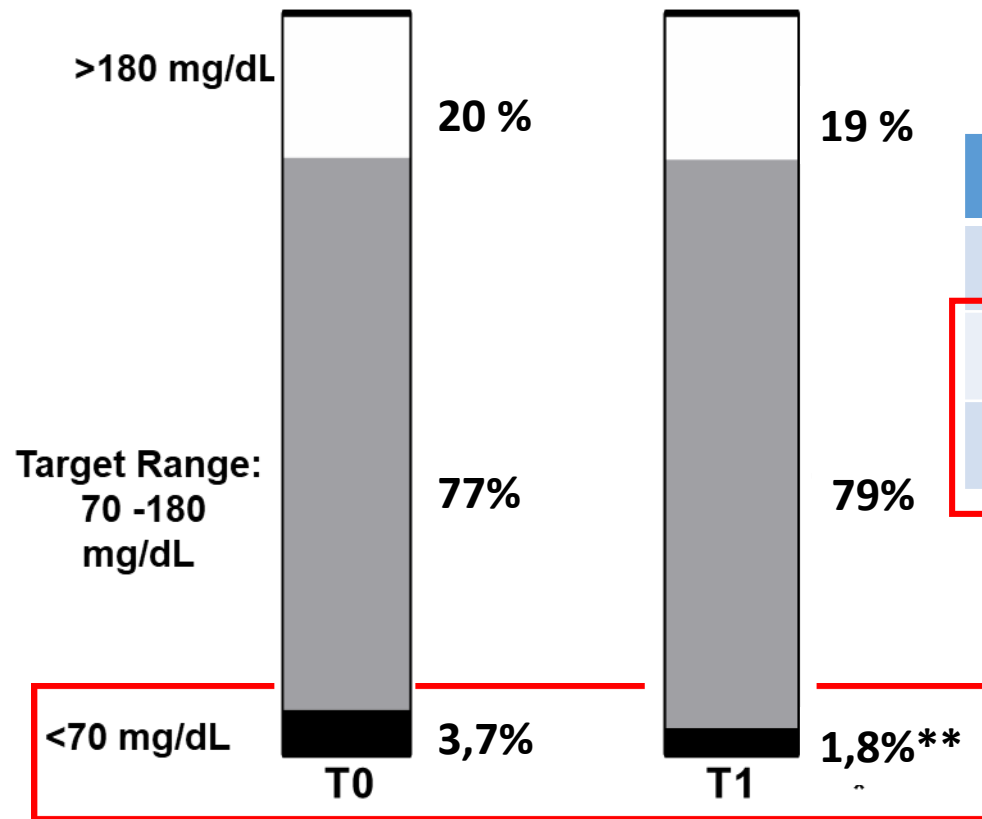
➤ Traitement (n=108)

- Régime: 15 (14%)
- Multi-injection: 70 (65%)
- Pompe: 23 (21%)

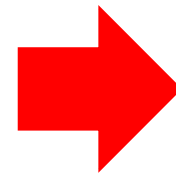


- Hypoglycemies sévères 3 (2,8%) 3 (2,8%)
- Acido-cétose: 0 0

Evolution du contrôle glycémique après 1 an de traitement par ETI chez les sujets diabétiques

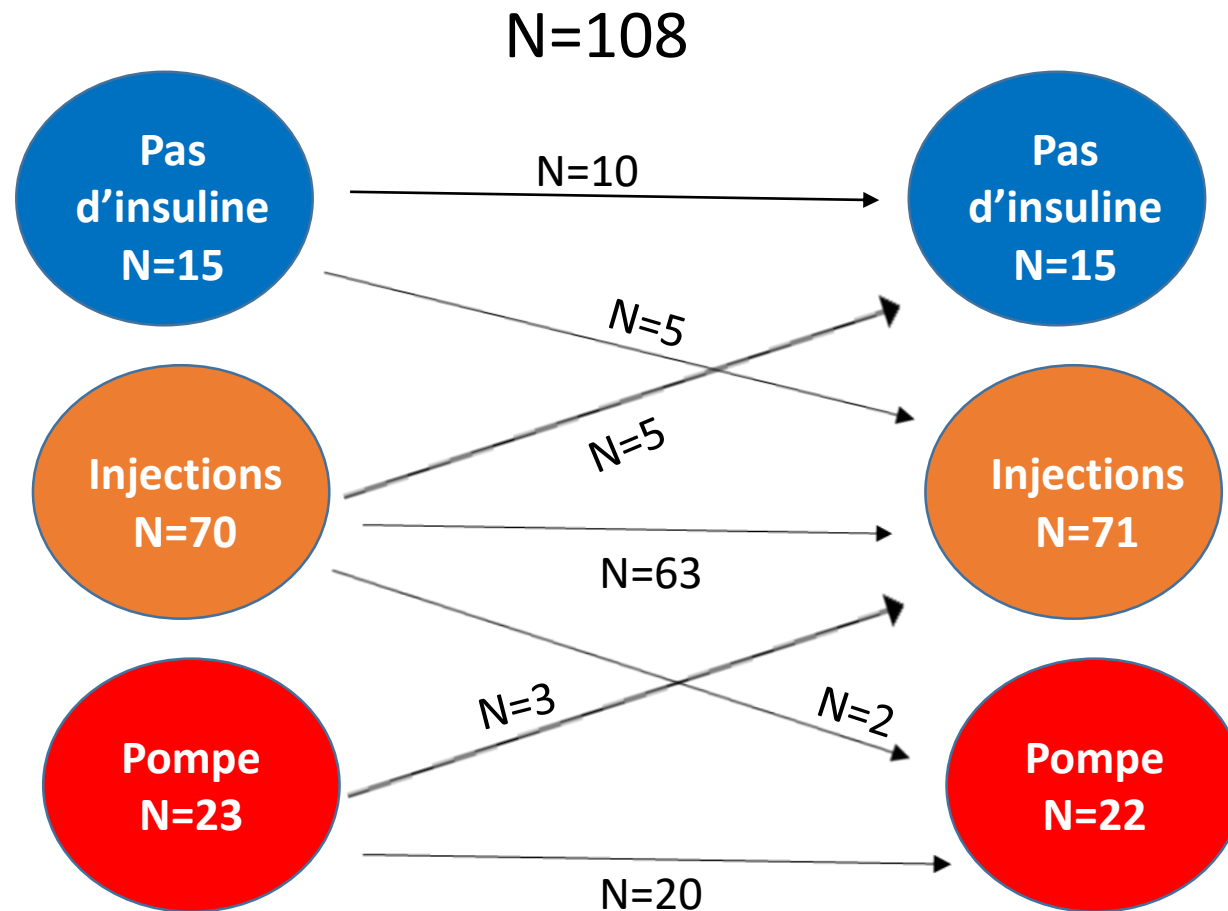


	T0	T1 an
Port du capteur (%)	80 [70-96]	82 [59-94]
CV (%)	36,8 ± 9,6	33,2 ± 8,8 ***
HbA1C (%)	6,8 ± 1	6,6 ± 1,2*



Réduction des hypoglycémies et de la variabilité glycémique

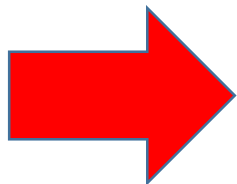
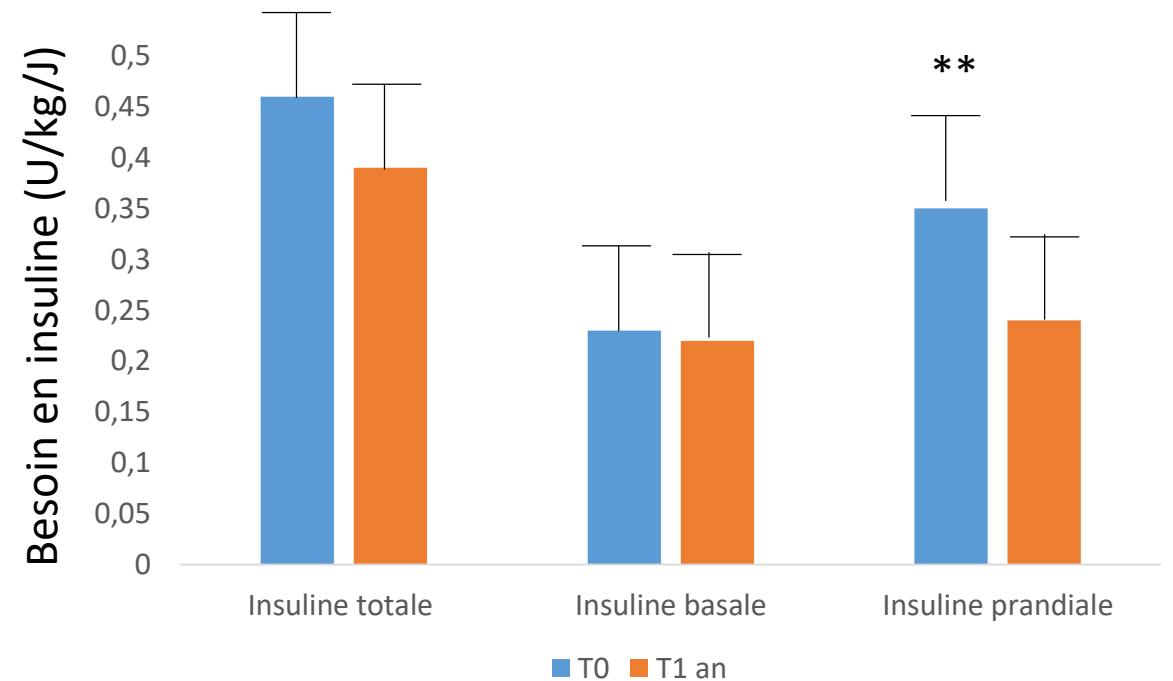
Evolution du traitement du diabète après 1 an de traitement par ETI



- **5 patients ont débuté l'insuline**
- **5 patients (4,5%) ont arrêté le traitement insulinaire: besoin en insuline < 0,1UI/kg/J**
- **2 patients sont passés de la multi injection d'insuline à la pompe**
- **3 patients sont passés de la pompe aux multi injections**

Paramètres nutritionnels, fonction pulmonaire et besoins en insuline après 1 an de traitement par ETI

	T 0	T 1an	p
IMC (Kg/m ²)	20,9 [19-23]	22,1 [20-24]	0,001
VEMS (%)	61 [42-79]	75,5[59-94]	0,0001
CV (%)	82 [67-96]	95 [43-107]	0,0001
Cure ATB IV (nb/an)	1,2± 1,3	0,2 ±0,5	0,001



Diminution des besoins en insuline prandiale

Conclusion

- Le traitement par **ETI pendant un an** chez **l'adulte** vivant avec une mucoviscidose:
 - **au stade d'intolérance au glucose, améliore le contrôle glucosé** suggérant un possible décalage dans l'âge d'apparition du diabète
 - **au stade de diabète, permet une amélioration de l'équilibre glycémique** avec une réduction de la variabilité glycémique, une diminution des hypoglycémies et des doses d'insuline prandiales
- Chez le patient au **diabète récent** avec un **état nutritionnel et respiratoire satisfaisant** et aux **faibles besoins en insuline** (<0,2 U/kg/J)
 - **L'arrêt complet du traitement insulinique** n'est possible que chez **une minorité de patients**
 - **Un allègement du traitement insulinique** peut être proposé dans l'attente des études d'évaluation des nouveaux traitements non insuliniques du diabète: analogue du GLP1 et Inhibiteur de SGLT-2
- Chez le patient au **diabète de plus de 10 ans** d'évolution et avec des besoins en insuline élevés , **le traitement insulinique optimisé** reste le traitement de référence
- Des études prolongées sur plusieurs années de traitement sont nécessaires



Remerciements

- **Baptiste Arnouat:** CRCM , CH Vannes
- **Olivia Ronsin:** CRCM , CHRU Marseille
- **Raphael Chiron:** CRCM , CHRU Montpellier
- **Sophie Ramel:** CRCM de Perharidy Roscoff
- **Bruno Ravoninjatovo:** CRCM, CHRU de Reims
- **Julie Mankikian:** CRCM, CHRU Tours
- **Pascaline Priou:** CRCM, CHRU Angers
- **Anne Sophie Balavoine:** CRCM Lille
- **Rébecca Hamidfar:** CRCM Grenoble
- **Pauline Mulette:** CRCM Reims
- **Sylvie Leroy:** CRCM Nice
- **Stéphanie Jillemann:** CRCM Nancy

- **CRCM Alsace adulte**
Romain Kessler
Michel Porzio
Loic Kassègne
Marguerite Bexon
Luc Rakotoarisoa
Fatema Fall-Mostaine
Tatiana Botokou
Regine Oswald
Patricia Stehlé
Lamia Amoura
Leila Bounyar

- **Equipe de diabétologie**



CHU de Strasbourg

- **François Lefebvre:** Pôle Santé Publique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg,

