

Diabète et mucoviscidose

Sophie
Françoise
Nicolas
Olivia



Comment l'organisme utilise-t-il le sucre?

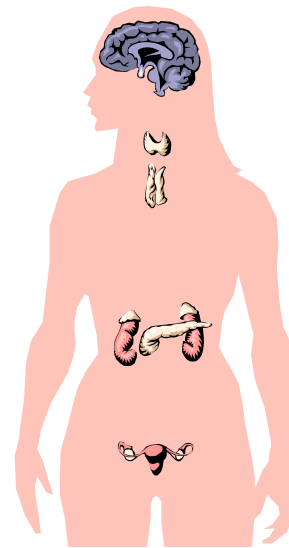


Quand on mange, les aliments sont digérés, les sucres sont ensuite transportés du sang vers les cellules grâce à l'insuline pour produire de l'énergie.

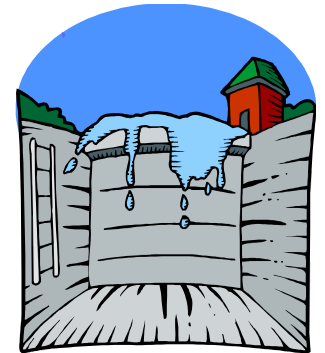


Qu'est ce que l'insuline?

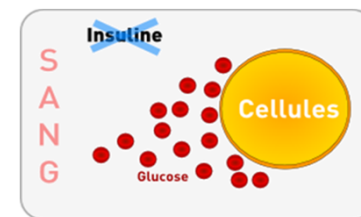
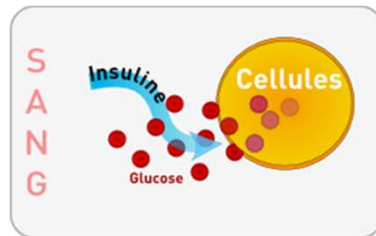
l'insuline est une hormone qui est produite par les cellules B du pancreas



Que se passe t'il sans insuline?



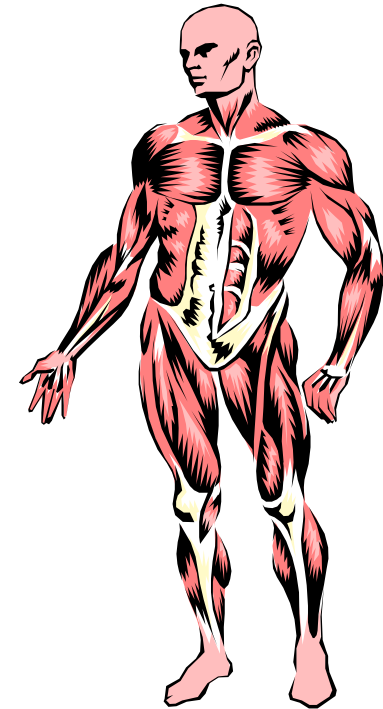
- L'organisme ne peut produire de l'énergie
- Le sucre reste dans le sang et une partie part dans les urines
- La perte de sucre dans les urines cause la soif et le fait d'uriner beaucoup



Que se passe t'il sans insuline?



- L'organisme cherche d'autres voies énergétiques (muscles, gras) :
 - la fonte musculaire retentit sur l'expansion de la cage thoracique
 - Les stocks graisseux sont depletés et l'on perd du poids.

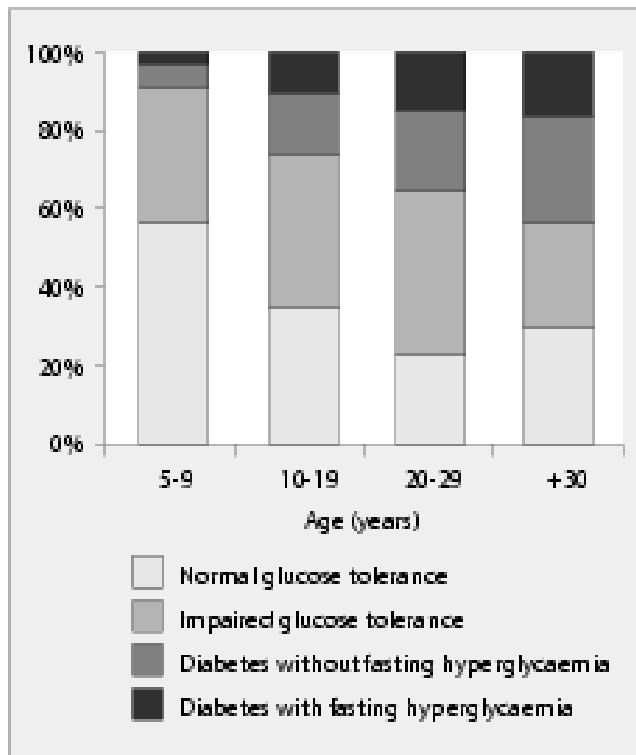


Remarques

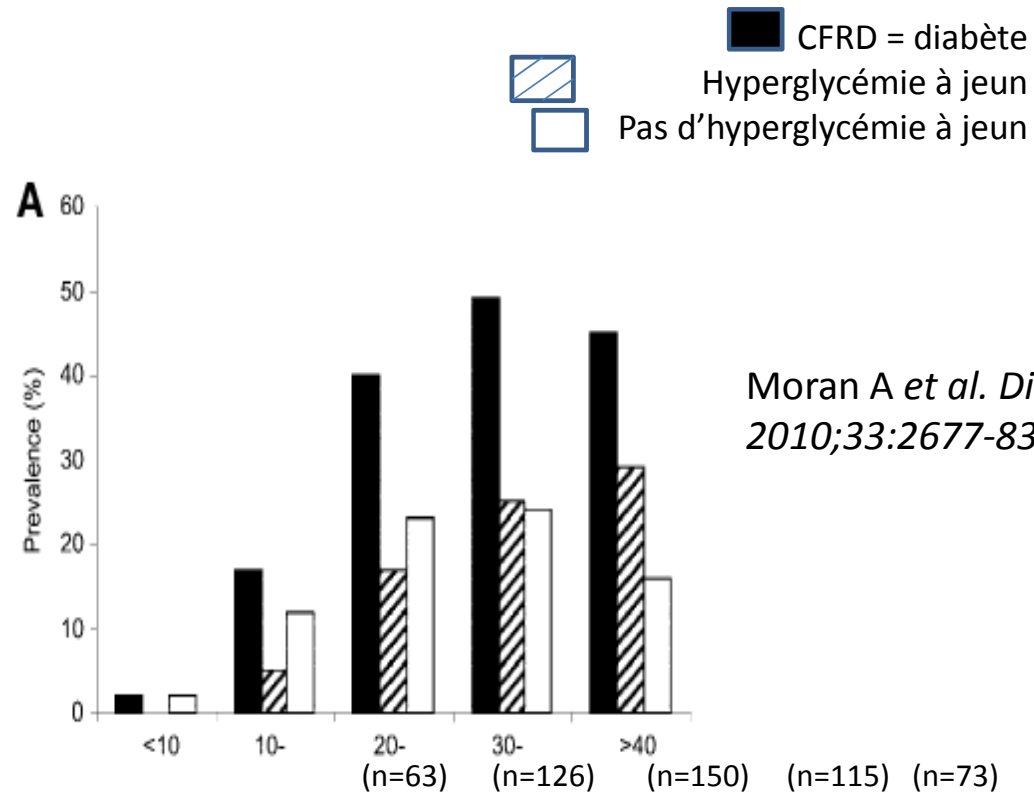
les troubles de l'insulino-secretion sont présents très précocément et déclinent progressivement

Comprendre les mécanismes qui en sont responsables pourrait permettre des interventions précoces et peut être interrompre cette course.

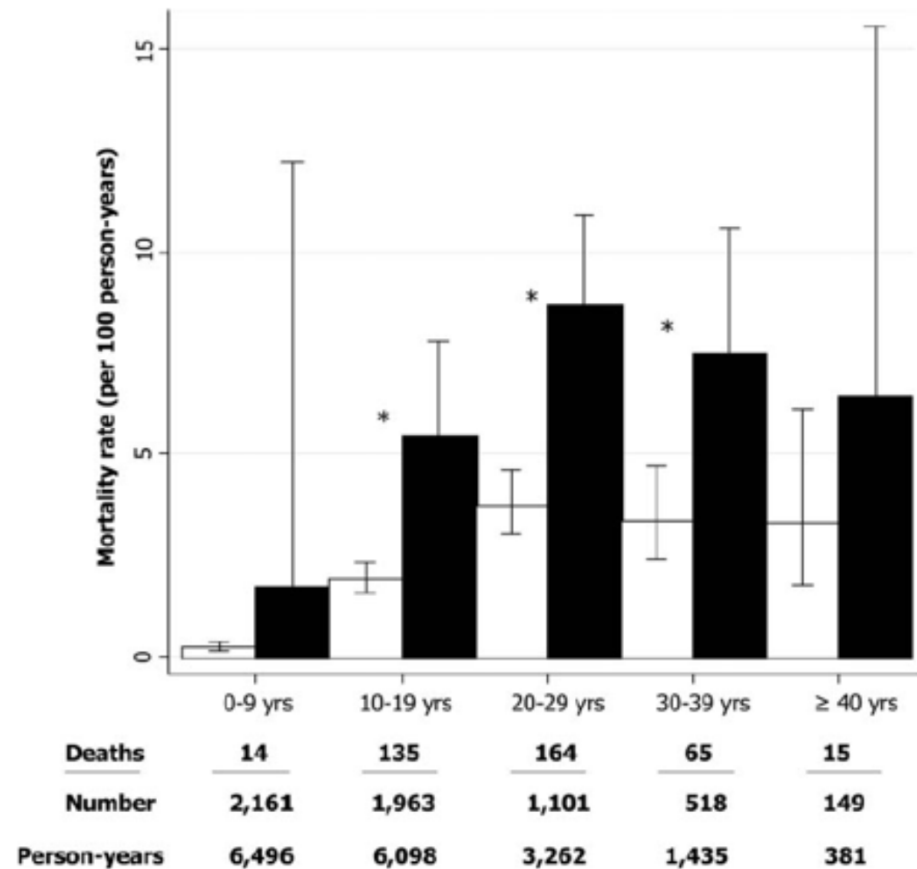
Prévalence du diabète de la mucoviscidose augmente avec l'âge et le temps



Moran A et al. *Pediatr Diabetes* 2000;1:41-8.



Le diabète de la mucoviscidose : un facteur de surmortalité

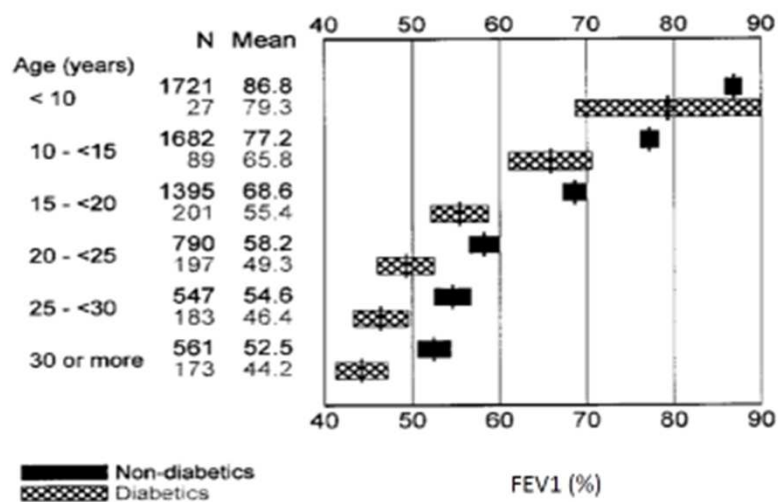


• Registre anglais de la mucoviscidose

- Sans diabète
- avec diabète

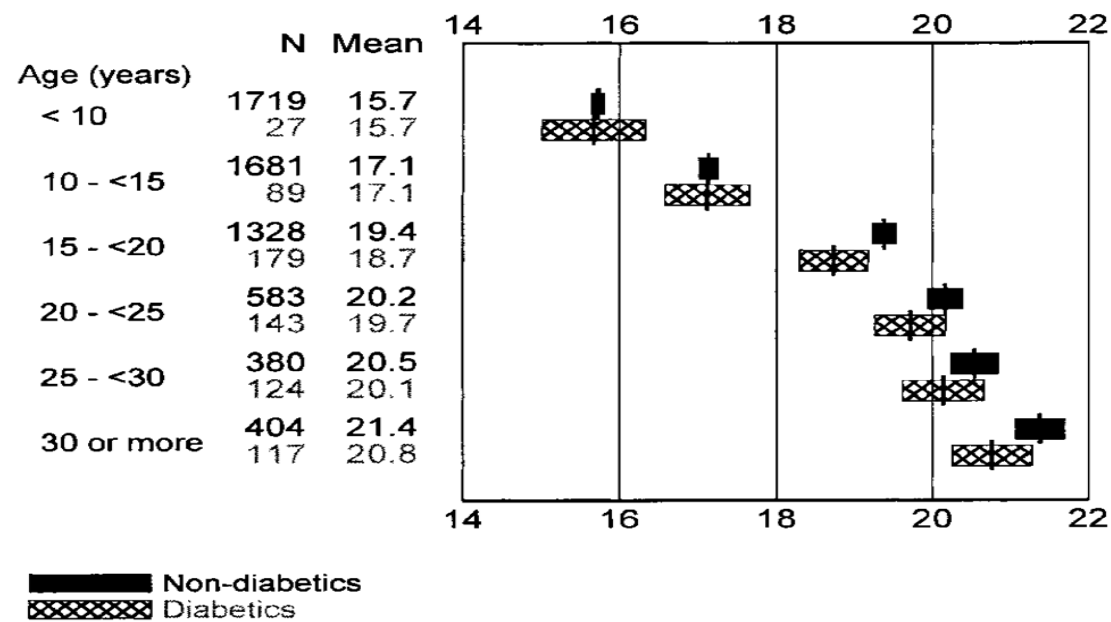
Chamnan P, Diabetes Care, 2010, 33, 311-16

Déclin de la fonction respiratoire plus marquée chez les diabétiques



Koch C et al, *Pediatric Pulmonology* 2001.

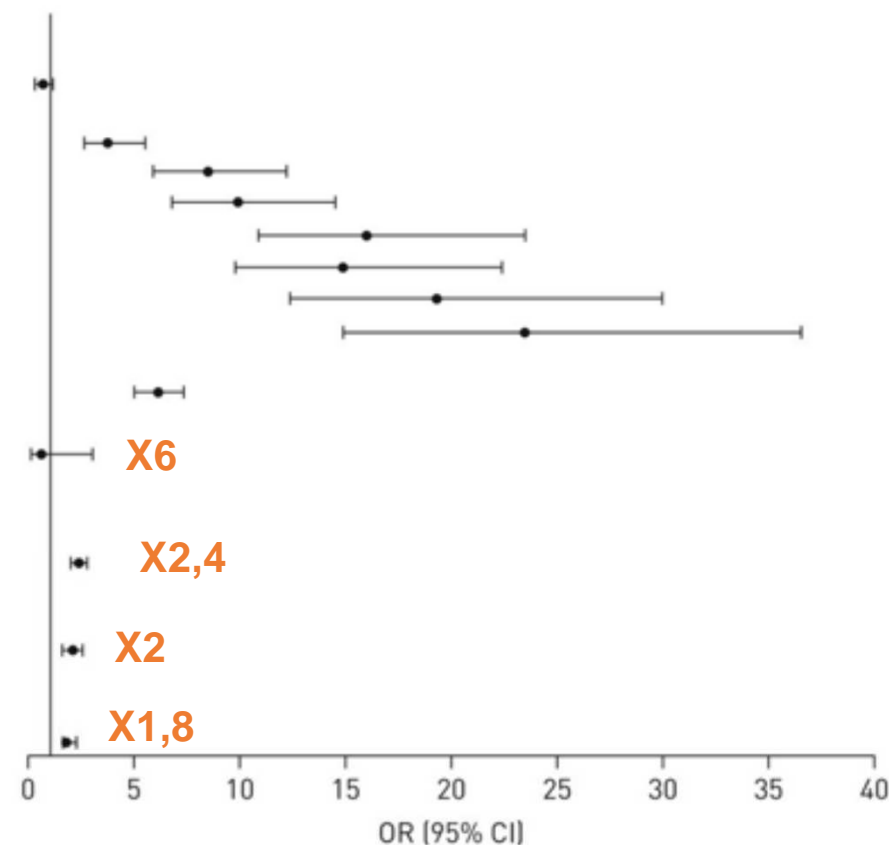
IMC plus bas chez les diabétiques



La diabète de la mucoviscidose : un facteur de risque de l'atteinte pulmonaire : VEMS < 40%

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

	Patients with FEV ₁ <40% pred n/N (%)	OR [95% CI]
Age years		
6-9	14/1290 [1.1]	0.6 [0.3-1.1]
10-14 [#]	36/1708 [2.1]	1
15-19	164/1636 [10.0]	3.8 [2.6-5.5]
20-24	299/1359 [22.0]	8.5 [5.9-12.2]
25-29	242/981 [24.7]	10.0 [6.8-14.5]
30-34	207/672 [30.8]	16.0 [10.9-23.5]
35-39	121/442 [27.4]	14.8 [9.8-22.4]
40-44	83/277 [30.0]	19.2 [12.4-30.0]
≥45	83/285 [29.1]	23.4 [14.9-36.6]
BMI SDS		
≤-2	341/766 [44.5]	6.0 [5.0-7.3]
[-2-2]	907/7848 [11.6]	1
≥2	1/36 [2.8]	0.4 [0.1-3.0]
Chronic <i>P. aeruginosa</i> infection		
Not infected	428/5511 [7.8]	1
Infected	821/3139 [26.1]	2.4 [2.0-2.7]
Pancreatic status		
Sufficient	123/1318 [9.3]	1
Insufficient	1126/7332 [15.4]	2.0 [1.6-2.5]
CFRD		
No	900/7603 [11.8]	1
Yes	349/1047 [33.3]	1.8 [1.6-2.2]



CFRD & avis de quelques patients

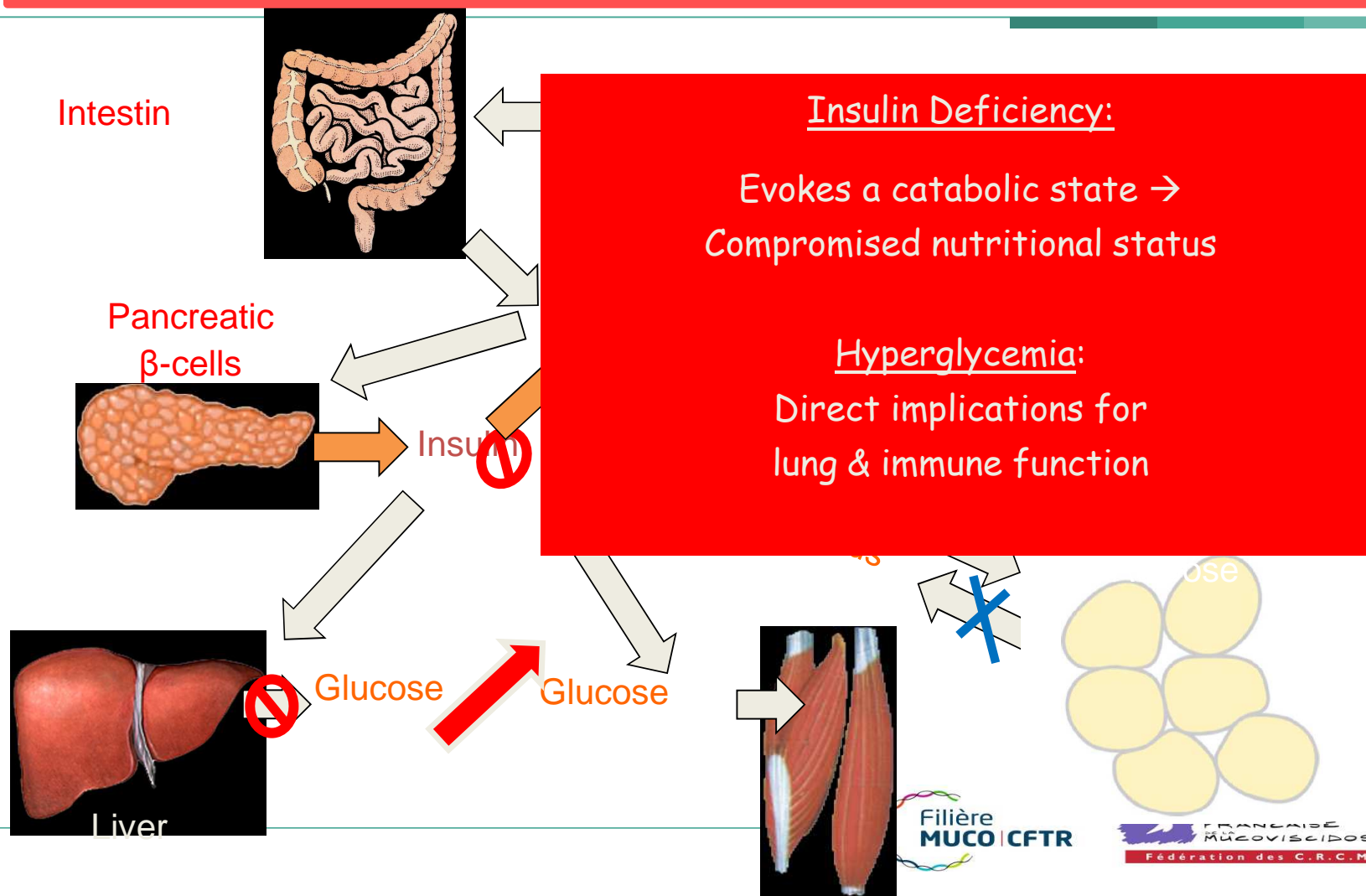
Tierney et al. Journal of Clinical Nursing 2008. Adults

“c’est encore quelque chose qui vient en plus et que je ne veux pas accepter car c’est aussi le signe que la maladie progresse”

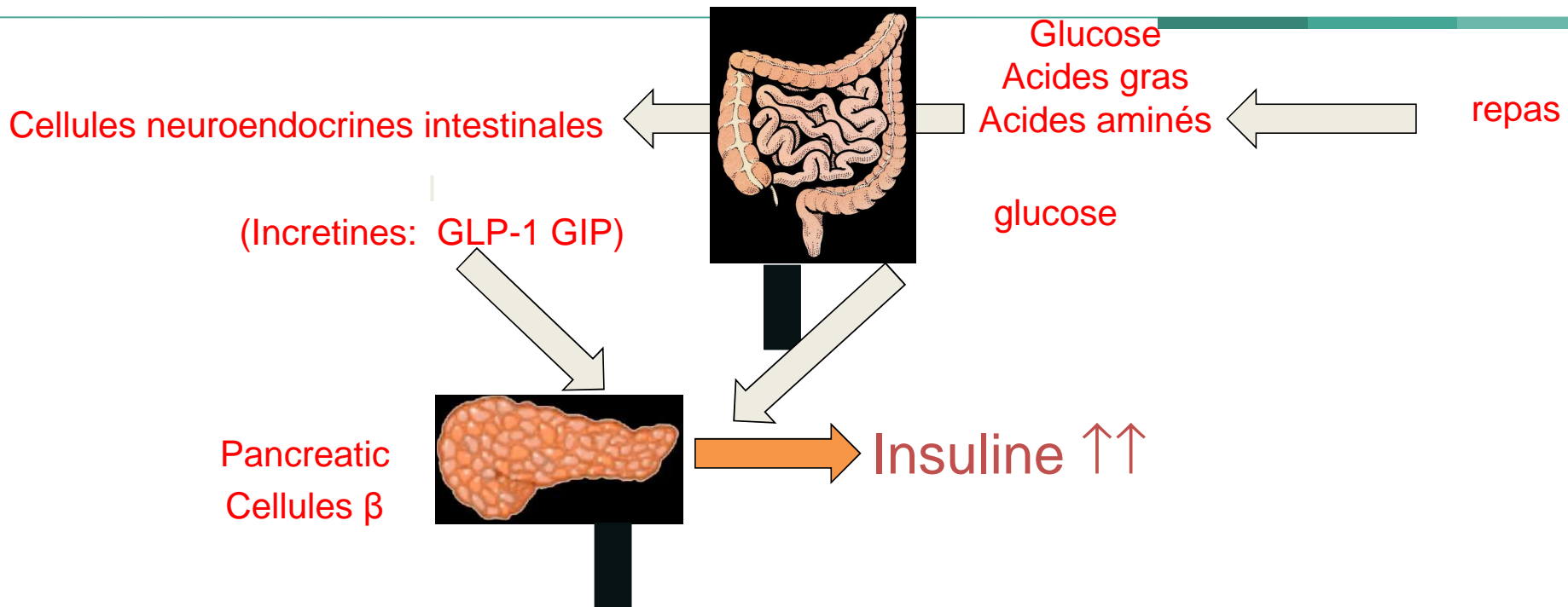
CHOP—some pediatric patients and their parents

“elle s’occupe plus de son diabète que de sa muco”

A brief review: Insulin signals the fed-state



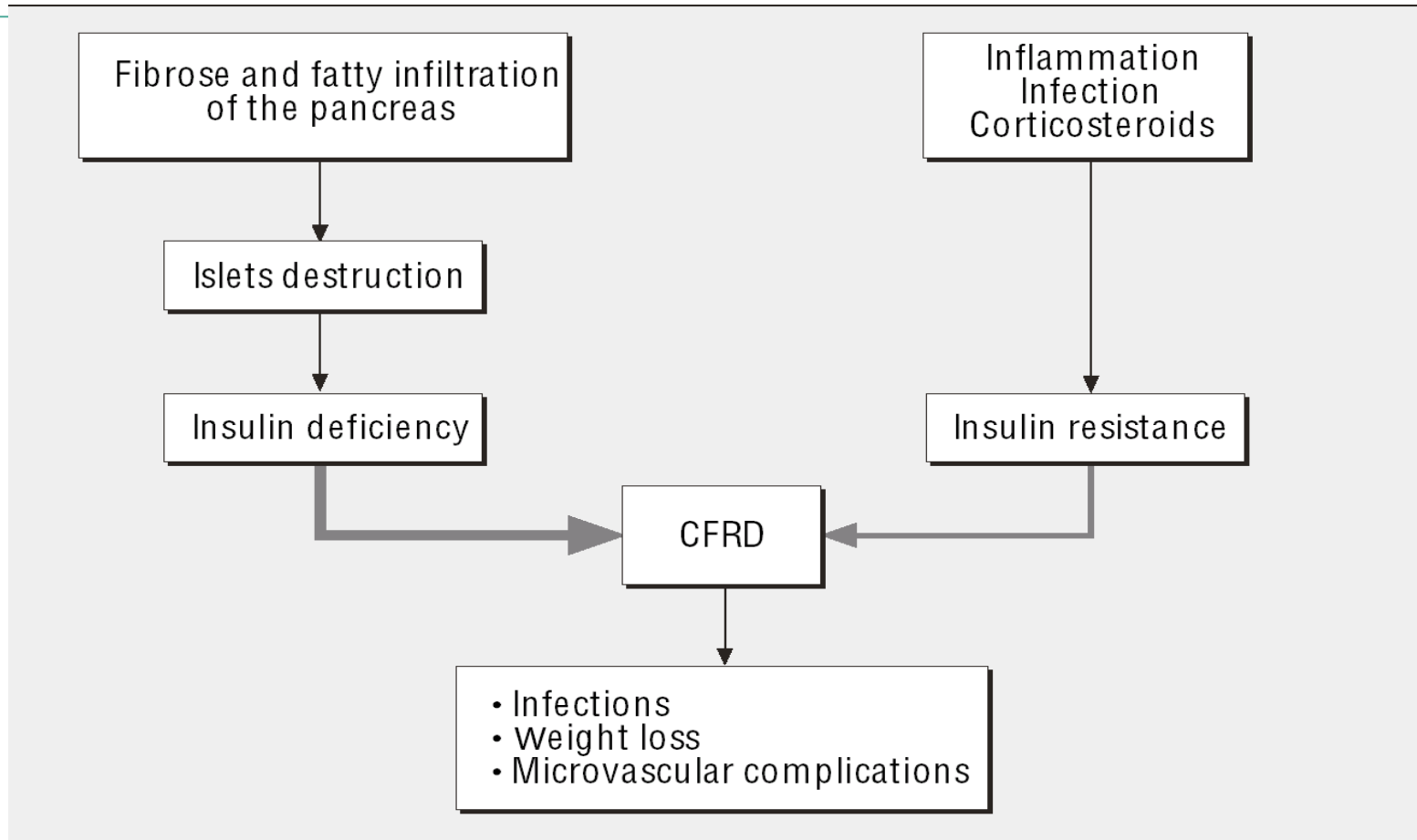
Incretin secretion augment insulin secretion



« Facteurs de risque » de CFRD

- Age
- Femmes > Hommes
- Insuffisance pancréatique exocrine
- Sévérité atteinte pulmonaire
- Altération nutritionnelle
- Atteinte hépatique
- Mutation génétiques « sévères »
- Utilisation des corticoïdes
- Antécédents familiaux de diabète de type 2

Physiopathologie du diabète de la mucoviscidose



Selon Costa M *et al. Diabetes Metab*
2005;31:221-32.

Physiopathologie du diabète de la mucoviscidose

- Altérations de la phase précoce d'insulinosécrétion
- Préservation partielle de la sécrétion basale d'insuline
- Anomalies des canaux chlorures Sécrétions visqueuses (pancréas exocrine, endocrine)
- Gène CFTR (*cystic fibrosis transmembrane regulator*) : rôle dans la dysfonction de la cellule β
- Dépôts amyloïdes
- GWAS (*genome-wide association study*) : TCF7L2 (DT2)
- Sécrétion de GLP-1 (*Hillmann M et al, Cystic Fibrosis 2012*)



CFRD une entité à part

	T1DM	T2DM	CFRD
Clinical features			
Overweight	Low	High	Low
HTA	Low	High	Low
Dyslipidemia	Low	High	Low
Dyslipemia	Low	High	low
Microvascular complications	Common	Common	common
Pathophysiology			
Islets	Autoimmun destruction	Inherent β -cell defect	Islet destruction due to exocrine tissue destruction Potential β -cell defect
Amyloid	Absent	Present	present
Insulin status	Deficiency	Insuline resistance	Relative insulin deficiency Episodes of insulin resistance
GIP	Normal	Normal or decreased secretion	Near normal secretion, decreased efficacy
Hyperglucagonemia	Absent	Present	absent
Genetic predisposition	HLA D3 D4	TCF7L2	TCF7L2

Organisation du dépistage

Le dépistage doit être **systematique tous les 2 ans à partir de l'âge de 10 ans, annuel à partir de 16 ans**

Quelque soit l'âge, il doit être réalisé en cas de :

1. Cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale
2. Perte de poids inexpliquée malgré des mesures thérapeutiques adaptées
3. Dégradation inexpliquée de l'état respiratoire ou d'apparition d'une dépendance vis-à-vis des antibiotiques
4. Polyurie – polydipsie



HPO catégories	Glycémies (PG) mg/dL	
	A jeun	2-heures
Normal	<100	<140
Hyperglycémie modérée à jeun	100-125	
Intolérance au glucose		140-199
Diabete	≥126	≥200
<i>Etat indéterminé</i>		PG2 <140 PG1 ≥200

Questions et challenges

Quel est le role d'un traitement précoce ?

- IMC, VEMS, survie
- Preservation de la secretion pancreatique
- Quelle insuline ?
- **Un essai sur la sitagliptine**

Insuline



Combien d'injections ?

- Multiples injections (4)
 - Meilleur contrôle glycémique
 - Plus de flexibilité
- Autres
 - Rapides uniquement
 - Basale uniquement.
 - Rapide parfois

Insuline pour CFRD



Pompe à insuline

- Insuline rapide uniquement mimant le basale/bolus

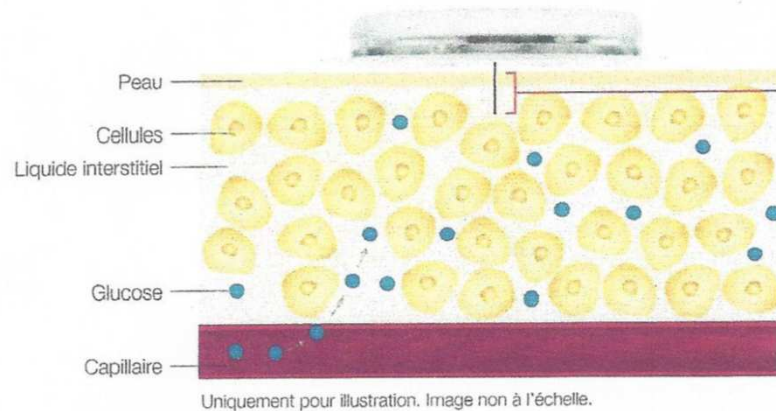


Nouvelle ASG



Le système FreeStyle Libre mesure le taux de glucose durant 14 jours sans calibration nécessaire par piqûre au bout du doigt.

- Le taux de glucose est mesuré dans le liquide interstitiel – liquide qui se trouve entre les cellules du corps et dans lequel le glucose circule librement (entre les capillaires et l'espace interstitiel).¹
- La gestion du diabète avec la mesure en continu du glucose (qui utilise le liquide interstitiel pour mesurer le taux de glucose) peut mener à de meilleurs résultats, tels que la réduction du taux d'HbA1c et le temps passé en hypoglycémie.²⁻⁴
- Les données de glucose issues du liquide interstitiel sont un indicateur fiable des taux de glucose sanguins⁵
 - Le décalage physiologique du glucose interstitiel, lors des changements du taux de glucose sanguin, est d'environ 5-10 minutes. Il est improbable qu'un tel décalage puisse avoir une incidence sur la prise en charge thérapeutique quotidienne ou sur l'adaptation quotidienne du traitement⁵
 - Le décalage temporaire moyen du système FreeStyle Libre est approximativement de 5 minutes.⁶



Le filament du capteur fait 0.4 mm d'épaisseur et est inséré à 5 mm sous la surface de la peau.



* Une Promesse pour la Vie.



Les informations contenues dans ce document sont destinées à la communication en dehors des Etats-Unis. L'approbation juridique et réglementaire locale est requise pour toute publication de contenu.



SOCIÉTÉ
FRANÇAISE
MUCOVISCIDOSE
Création des C.R.C.M



Pistes

- IDPP4
- Thérapie génique

Hypothèses

- Les lipides constituent un puissant mécanisme de stimulation de la sécrétion des incrétines
- 90% des patients CF présentent une insuffisance pancréatique exocrine qui est responsable de troubles de l'absorption des lipides alimentaires :
 - ✓ troubles de sécrétion des incrétines
 - ✓ Accélération de la vidange gastrique
- Implication de ces mécanismes dans les hyperglycémies post-prandiales présentées par ces patients ?

Discussion

- Sans supplémentation enzymatique les patients atteints de mucoviscidose présentent :
 - » Une accélération de la vidange gastrique
 - » Des troubles de la sécrétion post prandiale d'incrétine (GIP et GLP-1)
 - » Des excursions glycémiques post prandiales importantes et des troubles de la sécrétion d'insuline
- La supplémentation en enzymes pancréatiques permet de corriger les anomalies de la vidange gastrique et les taux de GLP-1 de ces patients mais pas les anomalies de sécrétion du GIP:
 - » Insuffisance de digestion des lipides alimentaires dans l'intestin proximal ?
 - » Intérêt d'une supplémentation nutritionnelle par des acides gras libres dans cette population?
- Rôles du GIP dans les anomalies de sécrétions postprandiales d'insuline dans cette population, efficacité du GIP exogène ou des inhibiteurs de la DPP-IV ?

Thérapies proteiques?

- Ivacaftor et lumacaftor (améliore la fonction de CFTR et augmente la quantité de CFTR au niveau membranaire)
NEJM 2015 amélioration du VEMS, surinfection et poids
- sur le diabète ? 1 case report de résolution d'un CFRD et une étude comprenant 5 patients 2 diabétiques, 1 avec IGT et 2 NGT. Amélioration de l'insulinosecretion suite à une HPO et HPIV avec restauration du pic précoce d'insulinosecretion chez 4 patients sur 5.

