



UNIVERSITÉ DE STRASBOURG



Le traitement du diabète de la mucoviscidose en 2022, impact des modulateurs de CFTR



Laurence Kessler

Service d'endocrinologie, diabète et nutrition

Centre de Ressource et de Compétences en mucoviscidose (CRCM)

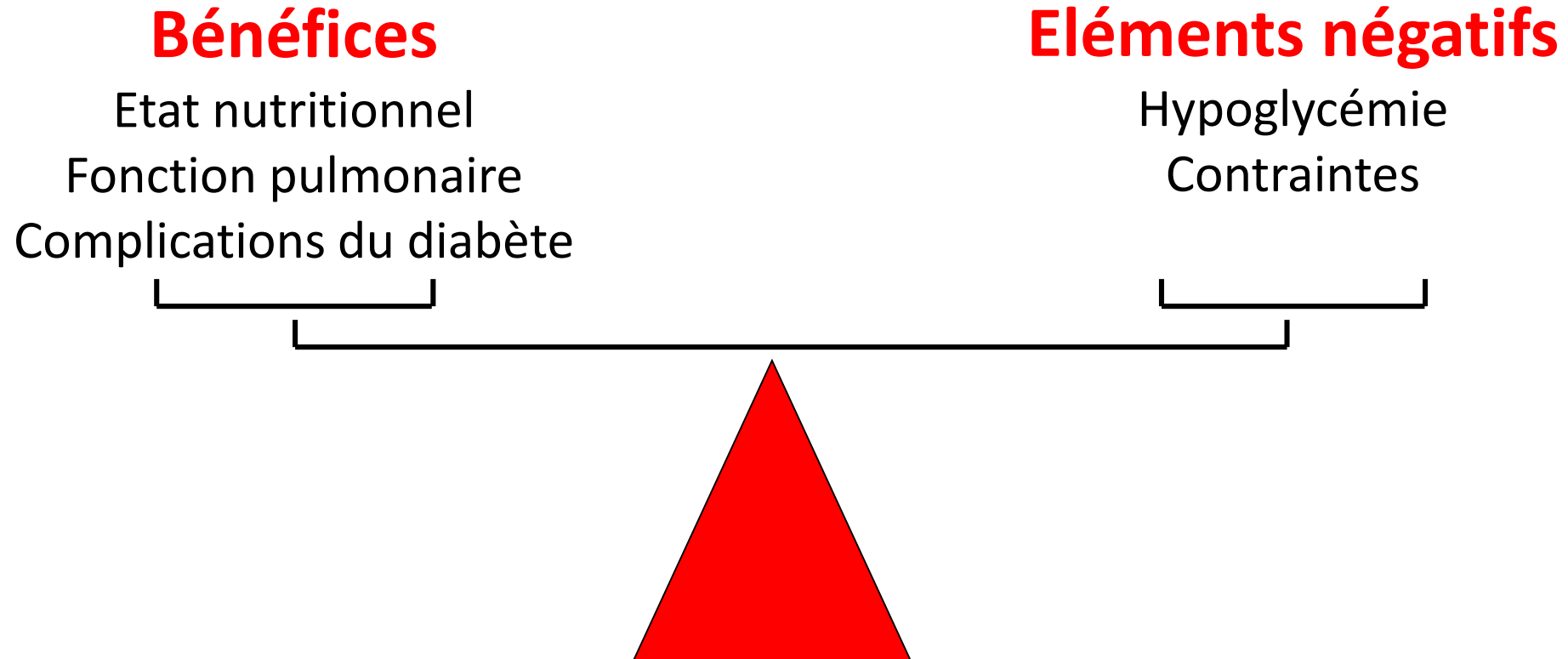
Alsace adulte - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Laurence.kessler@chru-strasbourg.fr

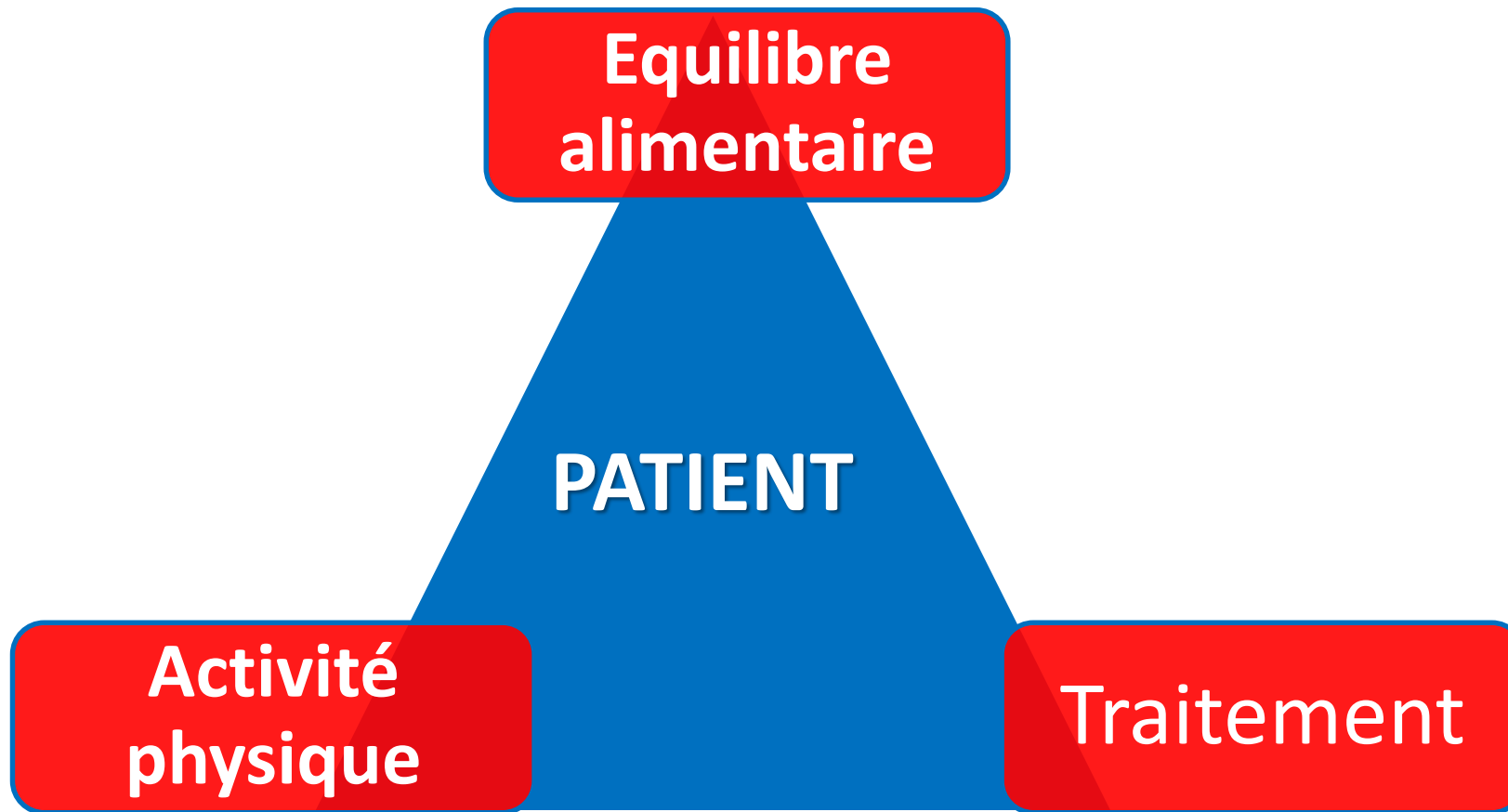
Liens d'intérêt

- Compensation financière pour la participation à des essais cliniques, expert dans des groupes de travail, voyage et présentation à des congrès nationaux et internationaux
 - Abbott, Medtronic, Johnson and Johnson
 - Novo-Nordisk, Lilly Boehringer, Brothier
 - GSK, Astra Zéneca, Sanofi-Aventis, Novartis, BMS
 - Vitalaire, Elivie, Vertex, ASDIA, ISIS-santé, ADIRAL

Le traitement du Diabète de la Mucoviscidose

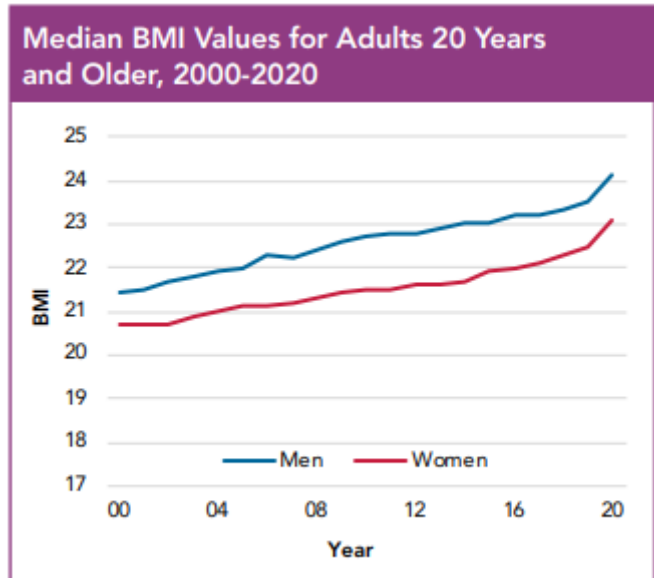
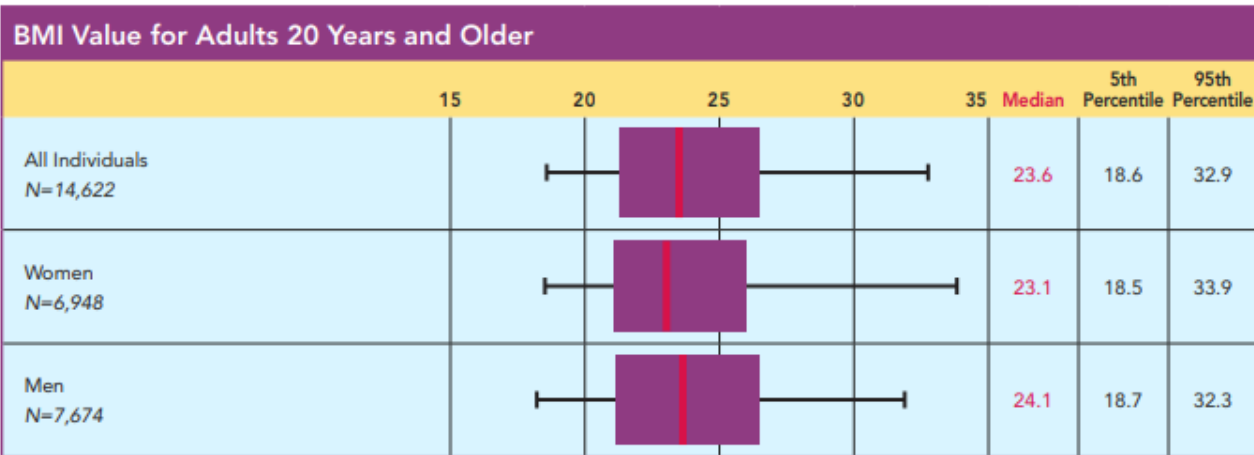


Trépied classique de prise en charge des anomalies de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose.....en pleine évolution



Nutrient	Type 1 and type 2 diabetes	CFRD
Calories	As needed for growth, maintenance, or reduction diets	1.2–1.5 times DRI for age; individualized based on weight gain and growth
Carbohydrate	Individualized. Monitor carbohydrates to achieve glycemic control; choose from fruits, vegetables, whole grains and fiber-containing foods, legumes, and low-fat milk. Sugar alcohols and nonnutritive sweeteners are safe within U.S. Food and Drug Administration-established consumption guidelines.	Individualized. Carbohydrates should be monitored to achieve glycemic control. Artificial sweeteners should be used sparingly due to lower calorie content.
Fat	Limit saturated fat to <7% of total calories; intake of trans fats should be minimized; limit dietary cholesterol to <200 mg/day. Consume two or more servings per week of fish high in n-3 polyunsaturated fatty acids.	No restriction on type of fat. High fat necessary for weight maintenance. Aim for 35–40% total calories.
Protein	15–20% of total calories; reduction to 0.8–1.0 g/kg with nephropathy	Approximately 1.5–2.0 times the DRI for age; no reduction for nephropathy
Salt	<2300 mg/day for blood pressure control	Liberal, high salt diet, especially in warm conditions and/or when exercising
Vitamins, minerals	No supplementation necessary unless deficiency noted.	Routine supplementation with CF-specific multivitamins or a multivitamin and additional fat-soluble vitamins A, D, E, and K
Alcohol	If consumed, limit to a moderate amount; one drink per day for women and two or less drinks per day for men.	Consult with physician because of the higher prevalence of liver disease in CF and possible use of hepatotoxic drugs.
Special circumstances		
Impaired glucose tolerance	Weight loss of 5–10% recommended; low-fat diet	No weight loss. Spread carbohydrates throughout the day; consume nutrient-dense beverages.

Une prise en charge diététique spécifique et personnalisée avec les évolutions pondérales récentes à prendre en compte



Effet d'une activité physique adaptée sur le contrôle glucosé

- **Importance de l'activité physique**

- Diminue la résistance à l'insuline induite par l'infection
- Améliore l'efficacité de l'insuline exogène

• 14

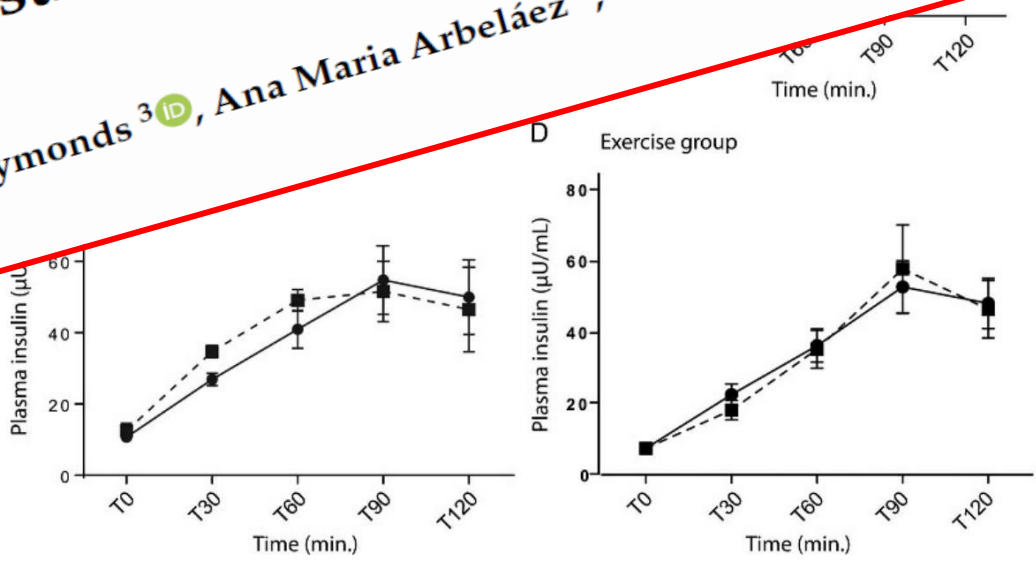


Article

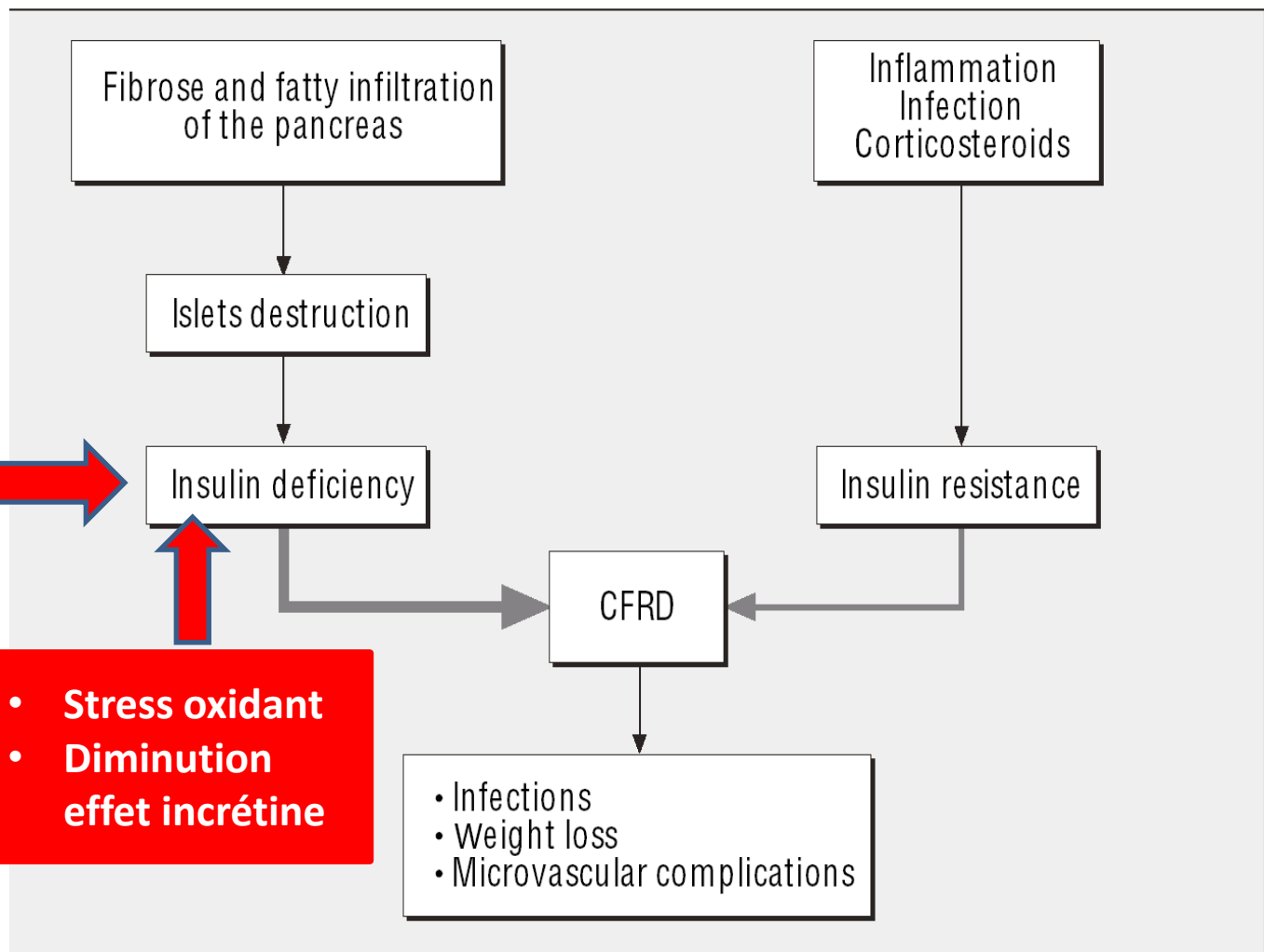
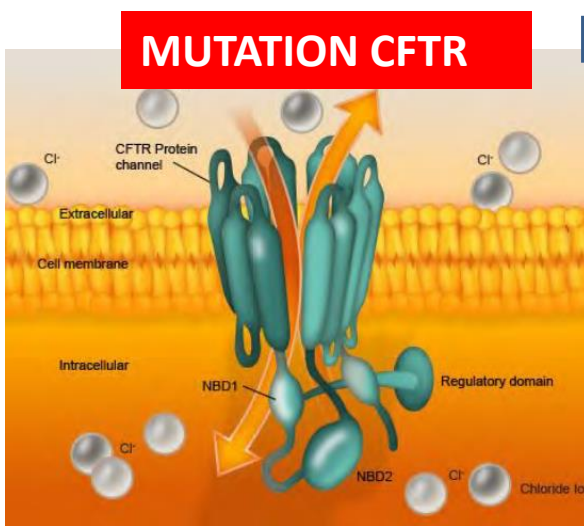
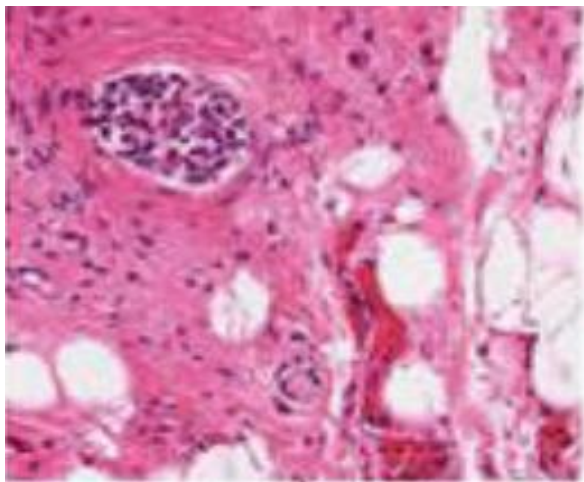
Feasibility and Efficacy of Telehealth-Based Resistance Exercise Training in Adolescents with Cystic Fibrosis and Glucose Intolerance

Clifton J. Holmes^{1,2,*}, Susan B. Racette^{1,2}, Leslie Symonds³, Ana Maria Arbeláez³, Chao Cao¹

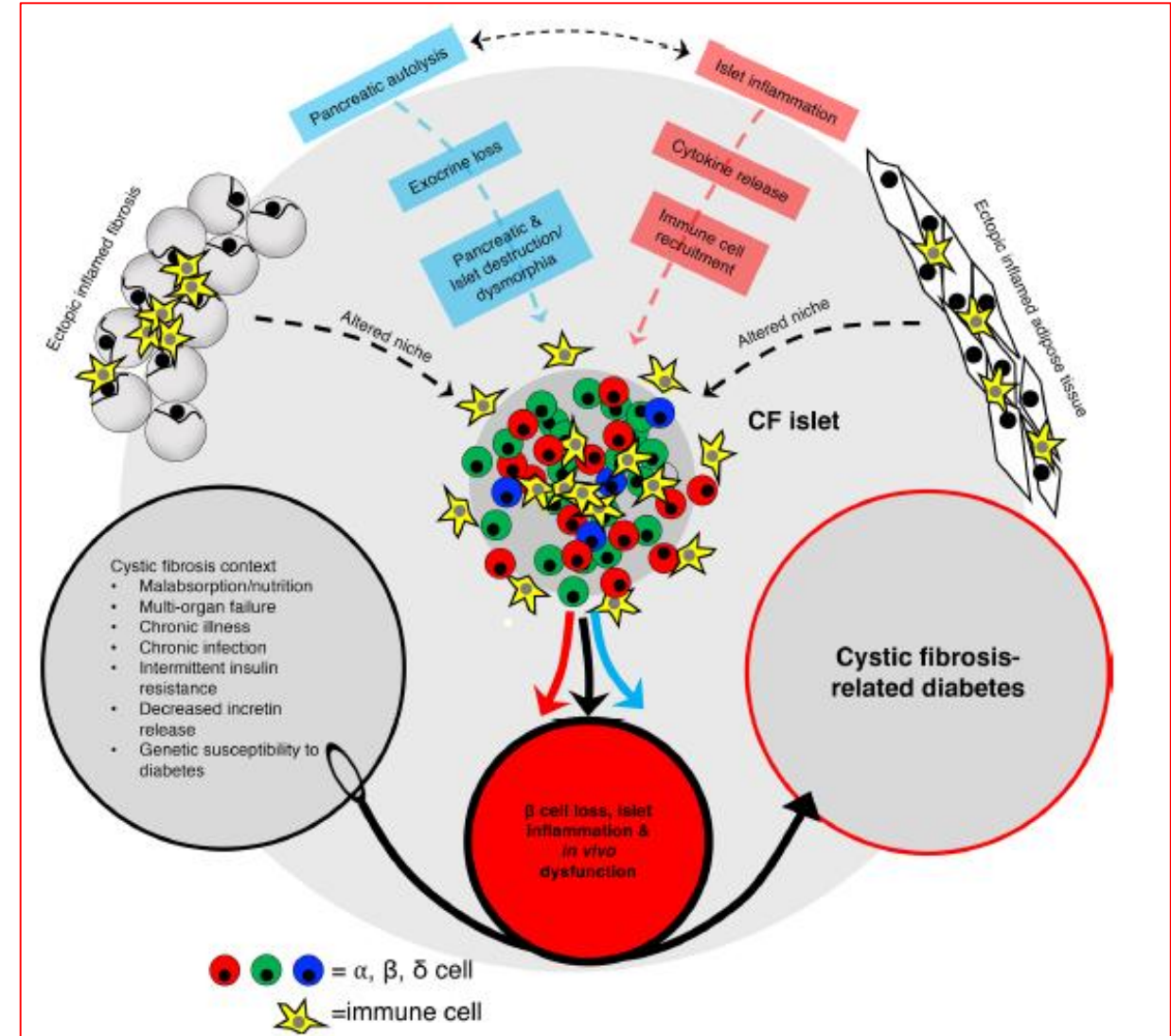
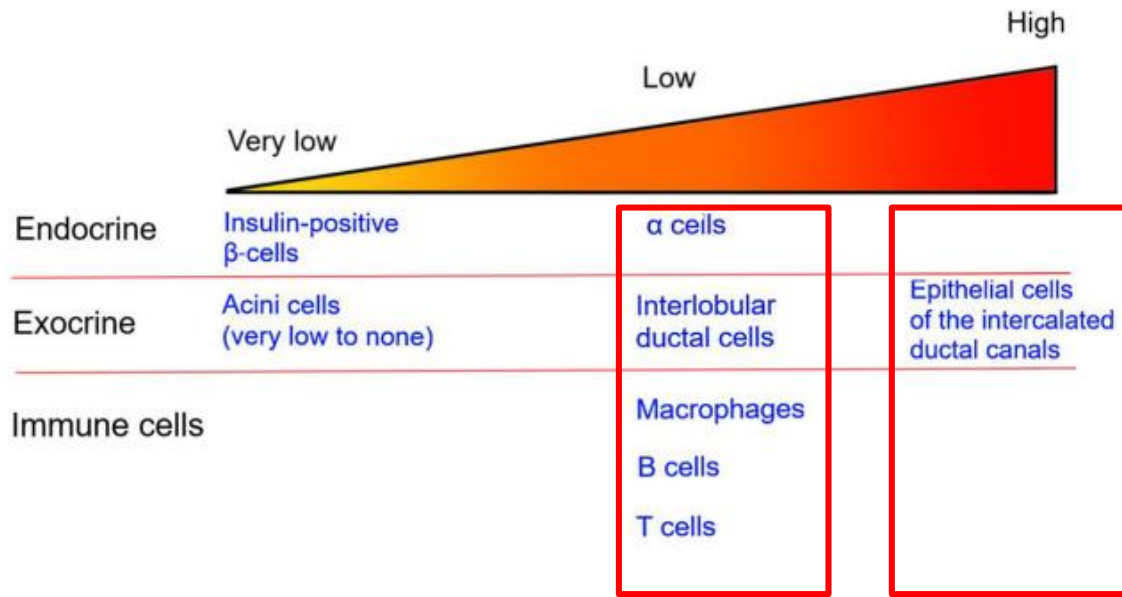
travail avec



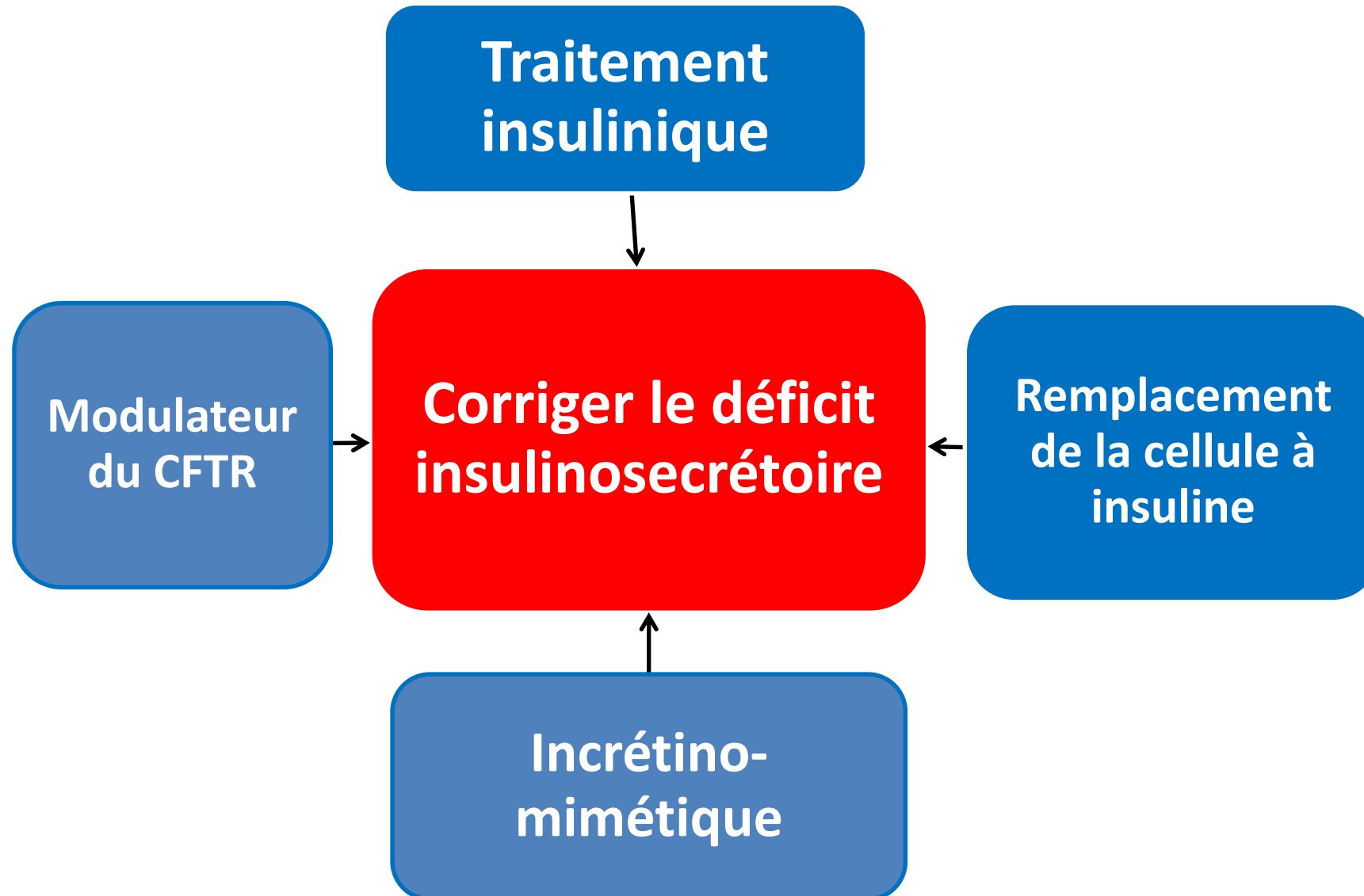
Une physiopathologie centrée sur le déficit insulino-sécrétoire



Inflammation intra-insulaire en lien avec la dysfonction de CFTR de l'ensemble des cellules constitutives de l'îlot



Les stratégies du traitement du DM






Clinical Care Guidelines for Cystic Fibrosis-Related Diabetes

A position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society

ISPAD CLINICAL PRACTICE CONSENSUS GUIDELINES

ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents

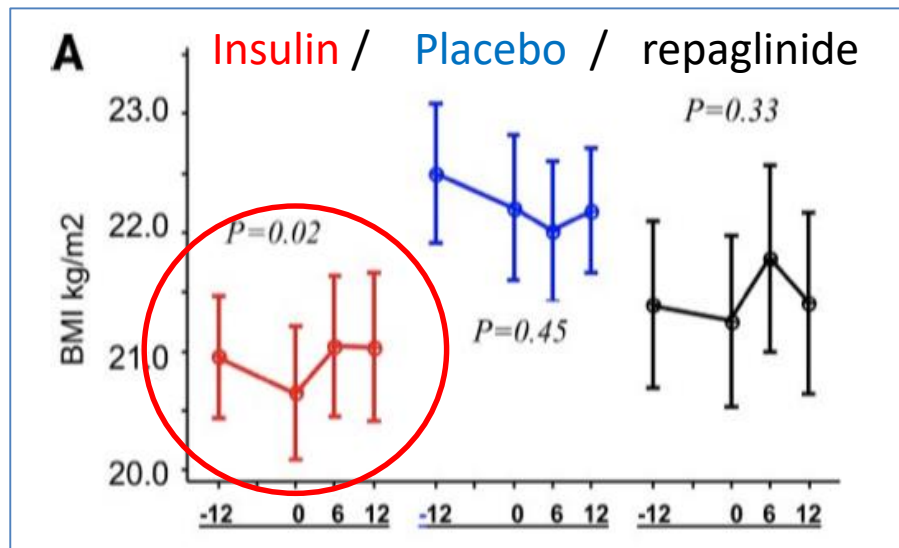
Antoinette Moran¹  | Kubendran Pillay² | Dorothy Becker³  | Andrea Granados⁴ | Shihab Hameed^{5,6} | Carlo L. Acerini⁷ 

- CF patients with CFRD should be treated with insulin therapy [A]
- Oral diabetes agent are not effective as insulin in improving nutritional and metabolic outcome in CFRD and are not recommended outside the context of clinical research [A]

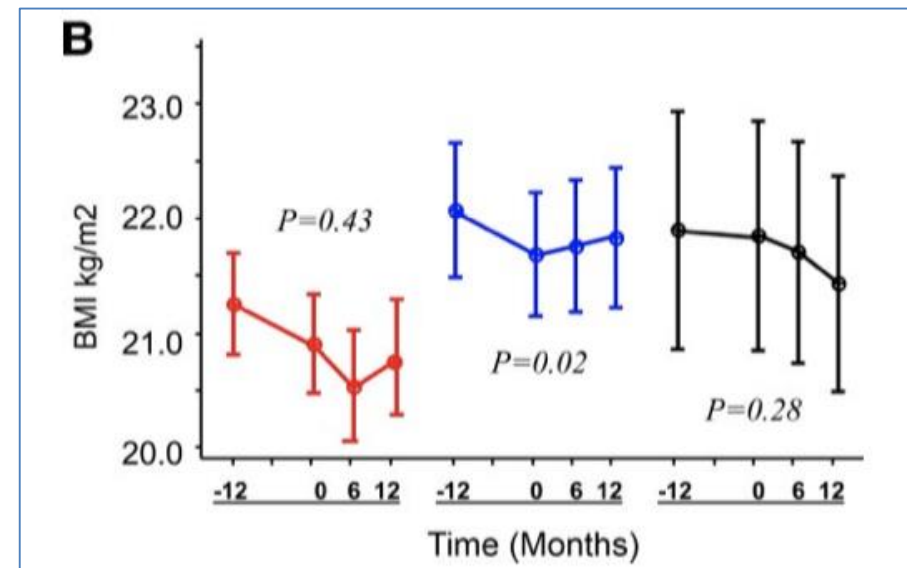
Analogue rapide d'insuline Aspart versus repaglinide dans un essai contrôlé multicentrique

- 81 patients atteints de mucoviscidose avec trouble glucidique modéré randomisés en 3 bras: insuline, repaglinide or placebo oral
- Suivi : 1 an, critère de jugement principal: IMC

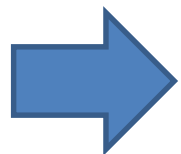
61 patients avec DM sans hyperglycémie à jeun



20 patients avec intolérance au glucose



- Hypoglycémie dans les 3 premiers mois
- **insuline: 16%**, Repaglinide: 23%, **placebo: 0**, $p < 0.04$



Pas d'effet sur les paramètres glucosés et la fonction pulmonaire

Repaglinide versus insulin for newly diagnosed diabetes in patients with cystic fibrosis: a multicentre, open-label, randomised trial

Effet du Répaglinide, un insulino sécréteur vs insuline



Manfred Ballmann, Dominique Hubert, Baroukh M Assael, Doris Staab, Alexandra Hebestreit, Lutz Naehrlich, Tanja Nickolay, Nicole Prinz,

- 75 patients avec mucoviscidose âgés 22₊₈ ans ayant un diabète diagnostiqué à l'HGPO:
- Randomisation: répaglinide / insuline
- Suivi 2 ans , critère de jugement principal à 1 an : Hb A1C

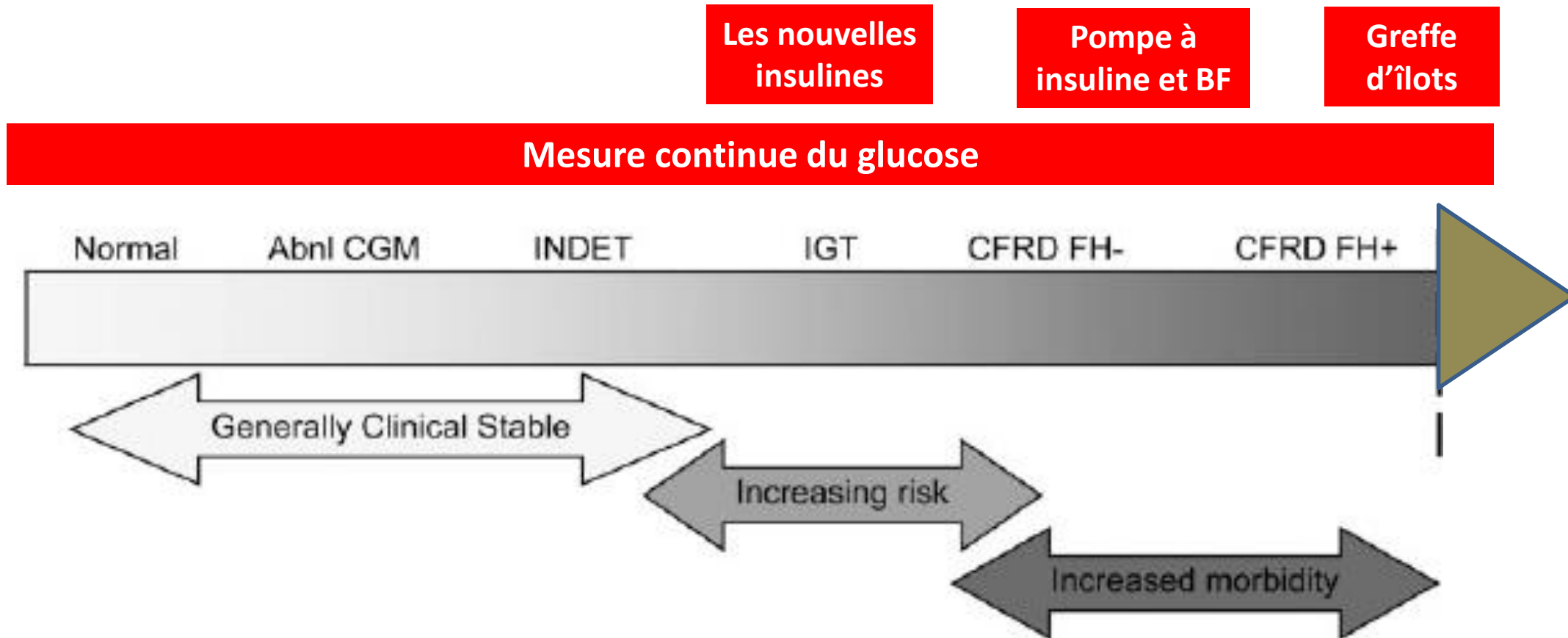
	Repaglinide group	Insulin group	Mean group difference (95% CI)	p value*
HbA_{1c} concentration				
Baseline	6.4 (0.9), 46.0 (9.9)	6.6 (0.7), 48.6 (7.1)
At 12 months (% , mmol/mol)	6.2 (0.8), 44.2 (8.9)	6.7 (1.4), 49.7 (15.1)
Change from baseline to 12 months (% , mmol/mol)	0.2 (0.6), 2.1 (7.0)	-0.1 (1.2), -1.1 (13.5)	-0.3 (-0.8 to 0.2), -3.2 (-9.0 to 2.6)	0.26
At 24 months (% , mmol/mol)	6.2 (0.7), 43.9 (7.3)	6.8 (1.4), 51.0 (15.5)
Change from baseline to 24 months (% , mmol/mol)	0.2 (0.7), 1.7 (8.1)	-0.2 (1.3), -2.7 (14.5)	-0.4 (-1.1 to 0.2), -4.4 (-11.5 to 2.7)	0.15

Hypoglycémie < 2.8 mmol/L : 16% dans les 2 groupes



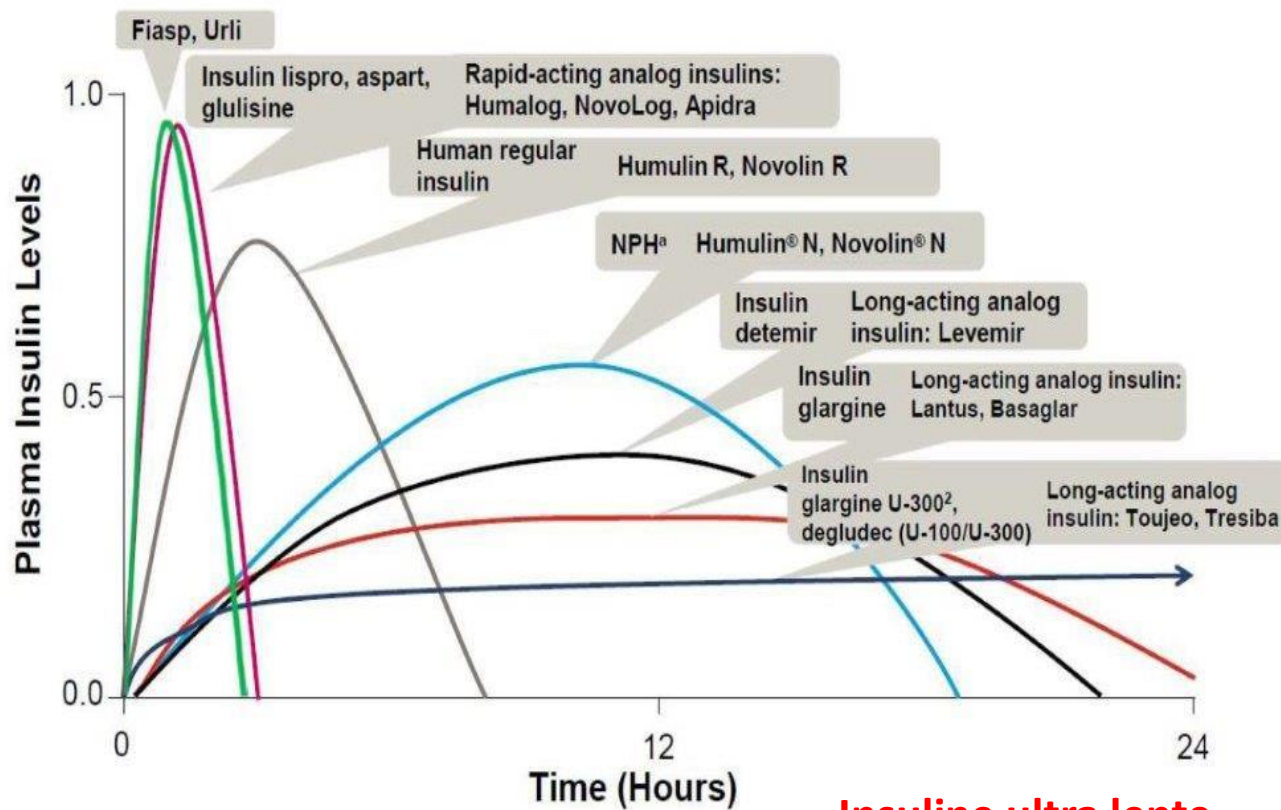
Pas d'effet du répaglinide ni de l'insuline sur l' HbA1C, le poids et le VEMS

Des avancées thérapeutiques pour chaque stade de la maladie



Des insulines avec des cinétiques très différentes : ultra rapide à ultra lente

Insuline ultra rapide



Insuline ultra lente

Etude MIRE:

Effet de l'administration post prandiale de l'analogue ultra rapide d'insuline *versus* administration pré prandiale de l'analogue rapide d'insuline sur le contrôle métabolique dans le diabète de la mucoviscidose

PRI 2019 - HUS N°7546

Etude multicentrique nationale:
Strasbourg, Reims, Marseille, Roscoff

Promoteur: Hôpitaux Universitaire de Strasbourg
Attachée de Recherche Clinique : Mallaury VERVAEKE
Direction de la Recherche Clinique et des Innovations



LES HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG

Intérêt potentiel des nouvelles technologies: pompe patch, MCG mais peu utilisées

- Administration facilitée d'insuline aux collations, au cours des alimentations entérales nocturnes
- Adaptation rapide des doses d'insuline dans les situations aiguës: infection pulmonaire, corticoïdes
- Télé-suivi par l'intermédiaire de plateforme sécurisée (libreview, My Diaby)
- Utilisation de dispositif connecté
- **Enquête auprès de 120 patients, 61 avec un DM**
 - 75% (n=47) utilisaient une MCG avec 19% d'interruption : coût, douleur, irritation
 - 29% (n= 18) utilisaient une pompe à insuline avec 28% d'arrêt: contrainte du port d'un dispositif externe



Capteur FSL (Abbott)



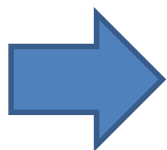
Pompe OMNIPOD (Insulet)



Montre connectée



Téléchargement des données de glucose

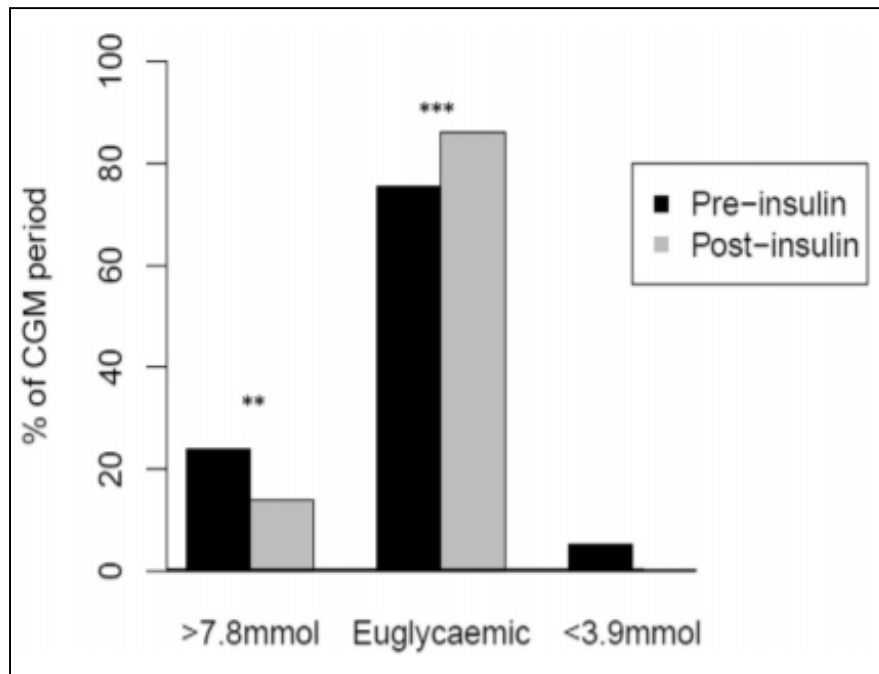


Perception négative des nouvelles technologies

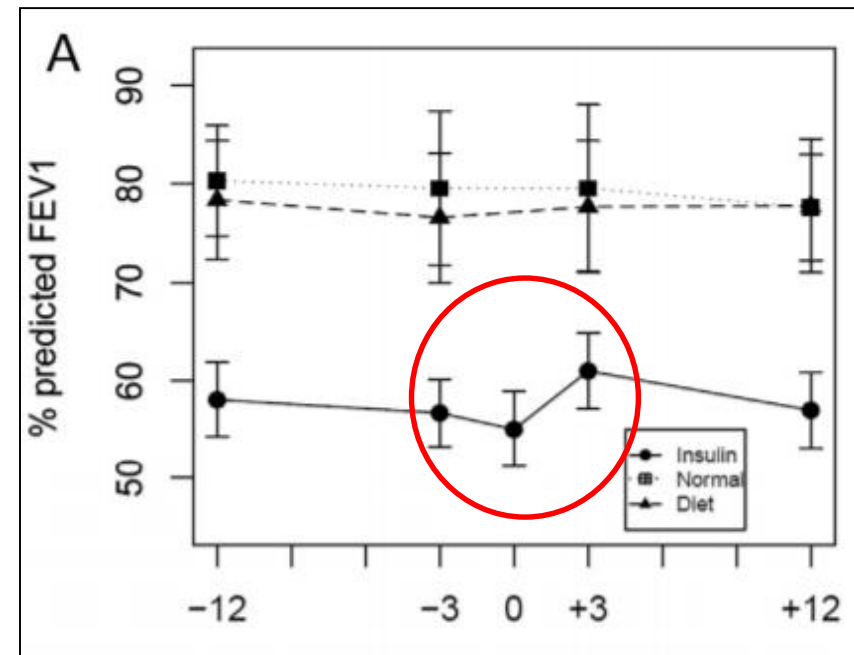
Intérêt de la mesure en continue du glucose pour initier le traitement insulinaire

- 59 patients avec HGPO normale
- Hyperglycémie >7.8 mmol/L à la MCG -Freestyle Navigator, Abbott – (n=52)
- mesure diététique (n=15) et insuline Detemir 1inj/J (n=37) pendant 1 an

Paramètres de MCG



Fonction pulmonaire





Short Communication

Automated glycemic control with the bionic pancreas in cystic fibrosis-related diabetes: A pilot study

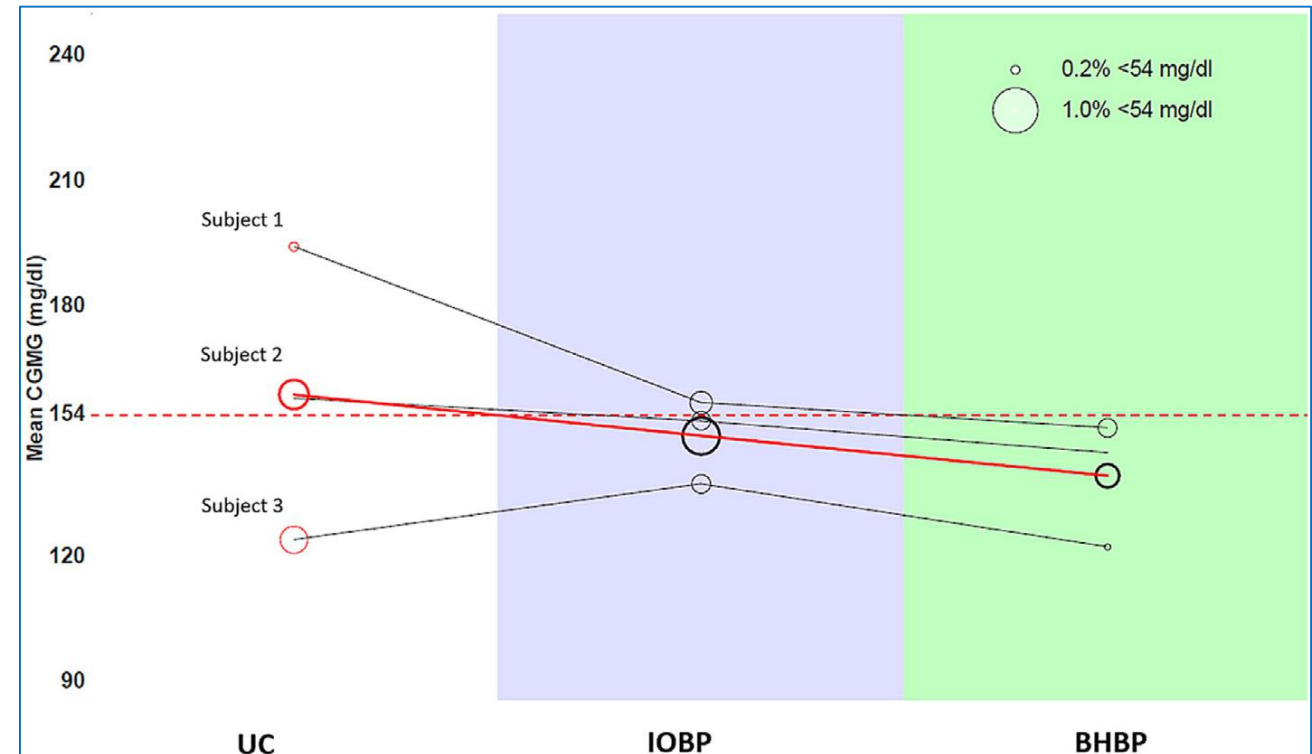


Jordan S. Sherwood^a, Rabab Z. Jafri^a, Courtney A. Balliro^a, Hui Zheng^b, Firas H. El-Khatib^c, Edward R. Damiano^c, Steven J. Russell^a, Melissa S. Putman^{a,d,*}

Subject	Age (years)	Sex	BMI (kg/m ²)	Duration of CFRD (years)	Usual Care Insulin administration	Total daily dose insulin (u/kg/day)	Current use of CGM
1	25	F	18.8	16	MDI	0.96	No
2	32	F	20.4	18	CSII	0.71	No
3	32	F	22.2	0.7	MDI	0.19	No

➤ Cross over d'une semaine de chaque traitement

- UC: soin standard
- IOBP: boucle fermée insuline
- BHBP: boucle fermée insuline glucagon



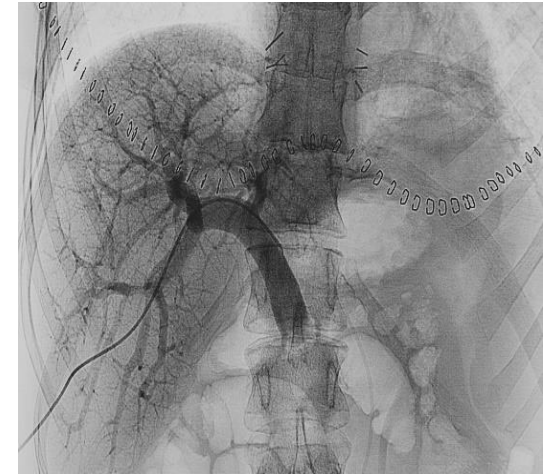
Greffe combinée poumon îlots



Prélèvement du bloc bi pulmonaire et pancréas du même donneur



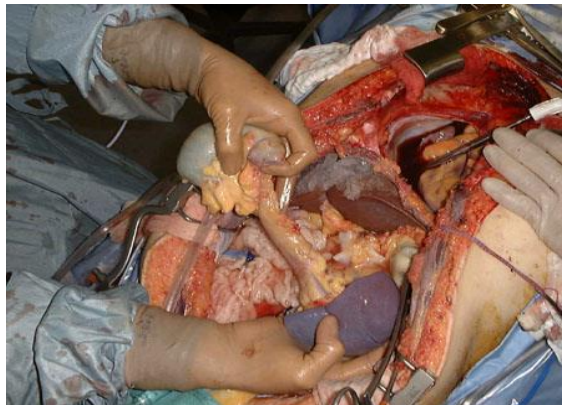
Greffe pulmonaire Extubation



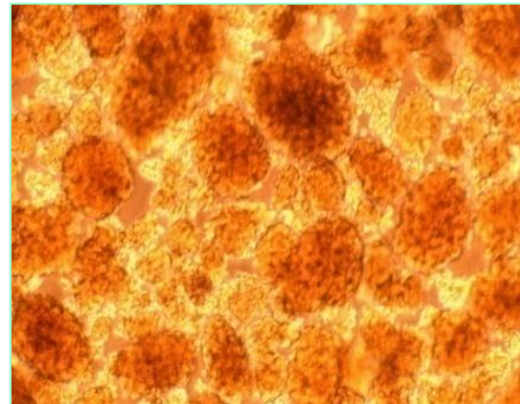
transplantation des îlots

10 jours

Diminution des corticoïdes



Isolement des îlots et culture



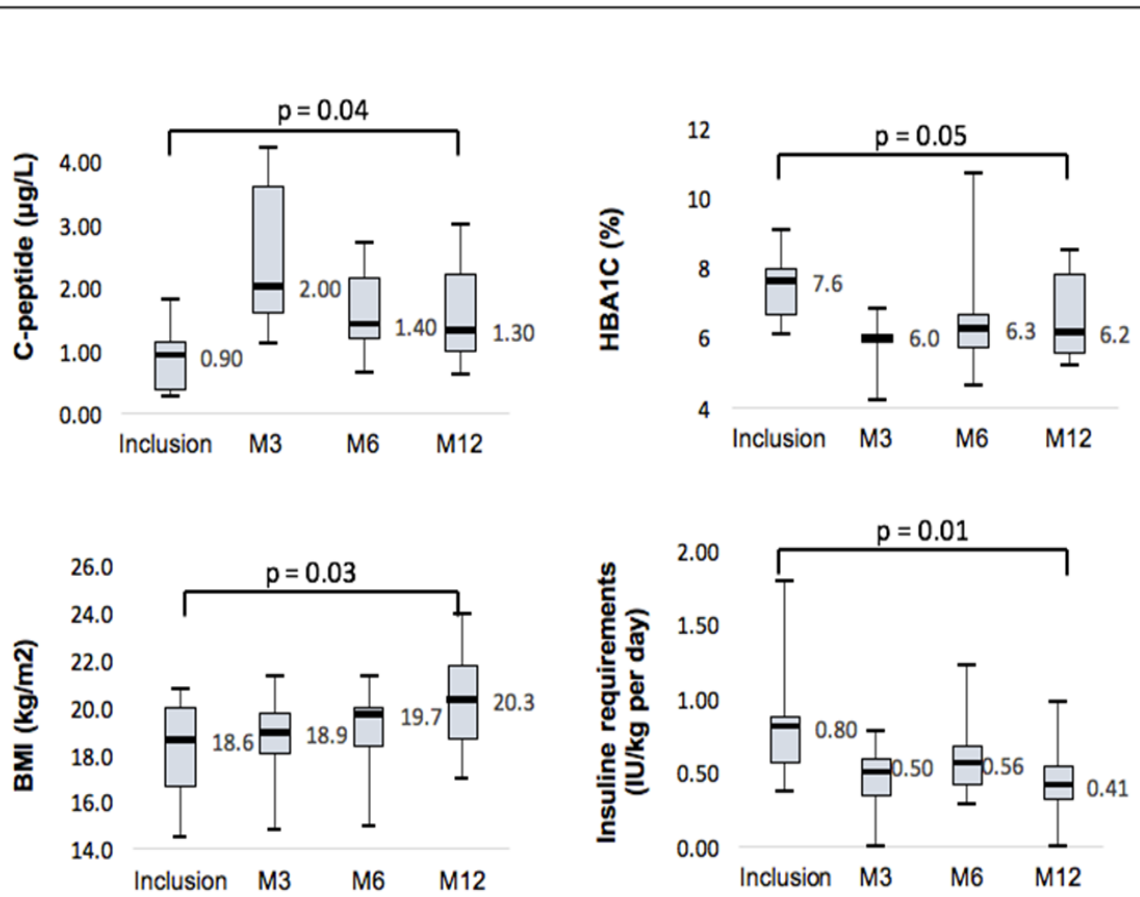
> 100 000 îlots



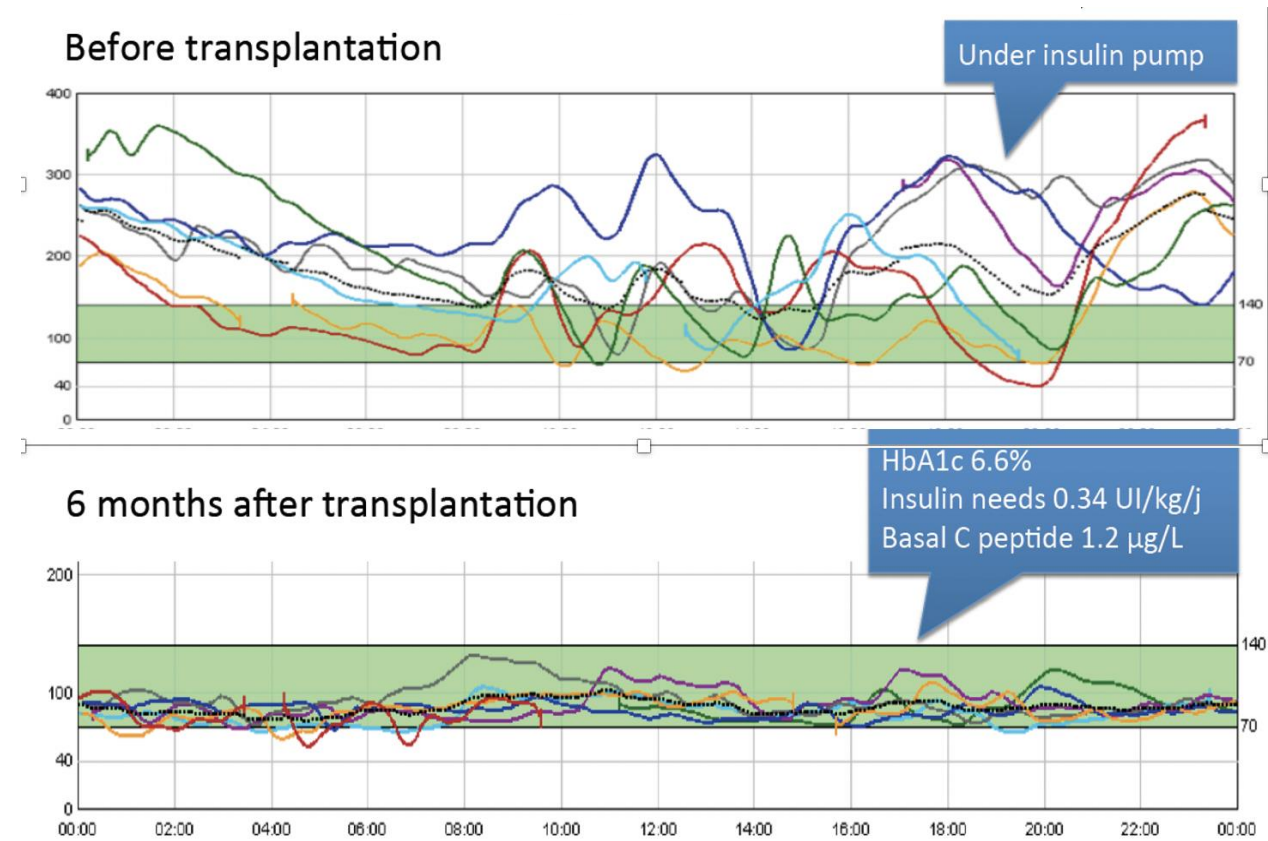
Immuno suppression: Steroids, Basiliximab, Tacrolimus, MMF

Efficacité métabolique de la greffe combinée poumon îlots pancréatiques

CONTRÔLE METABOLIQUE

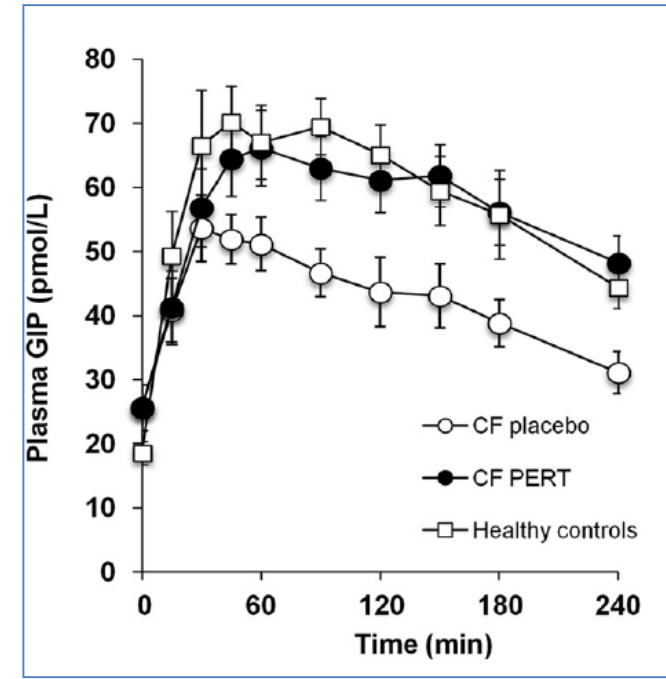
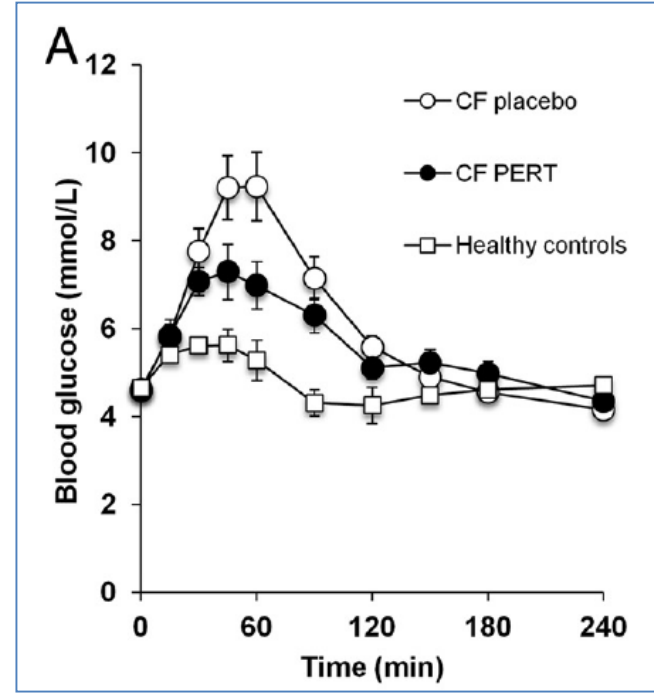
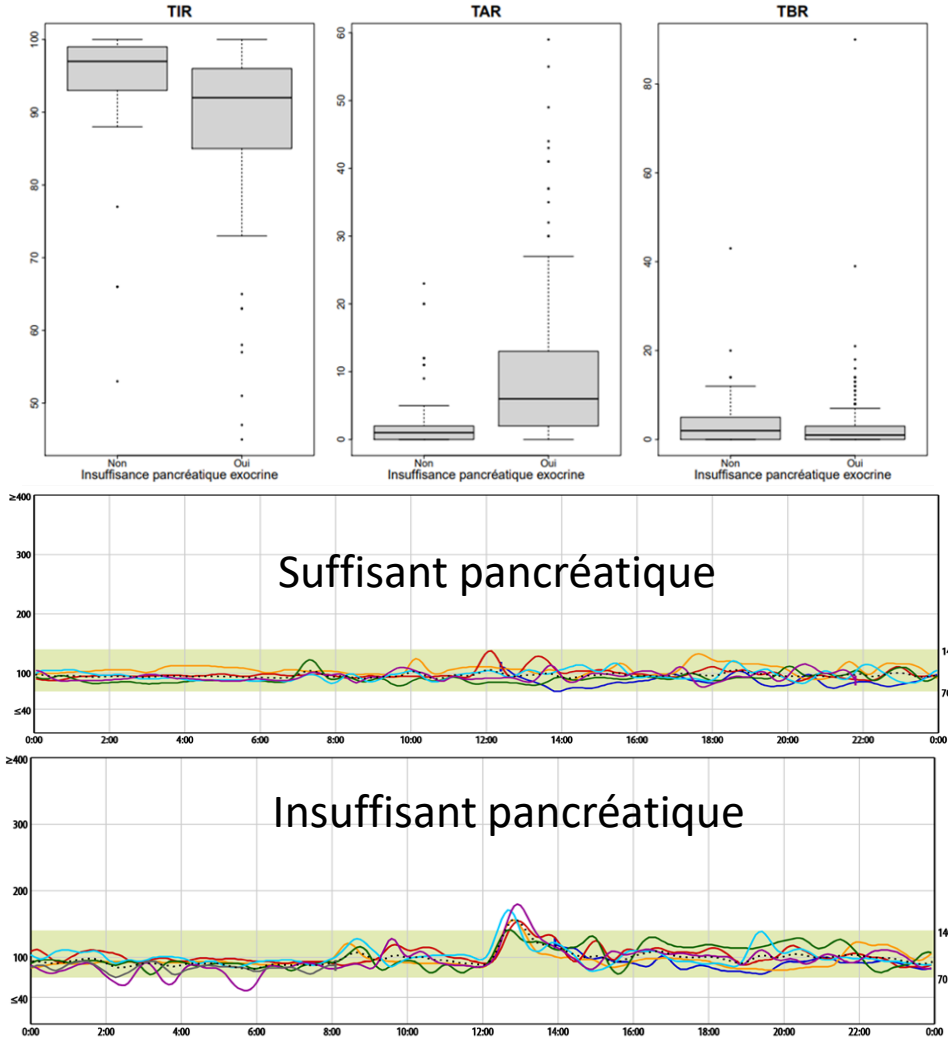


MESURE CONTINUE DU GLUCOSE



Diminution de l'effet incrétine dans la mucoviscidose restaurée par les extraits pancréatiques

MCG chez les patients suffisants et insuffisants pancréatiques à HGPO normale

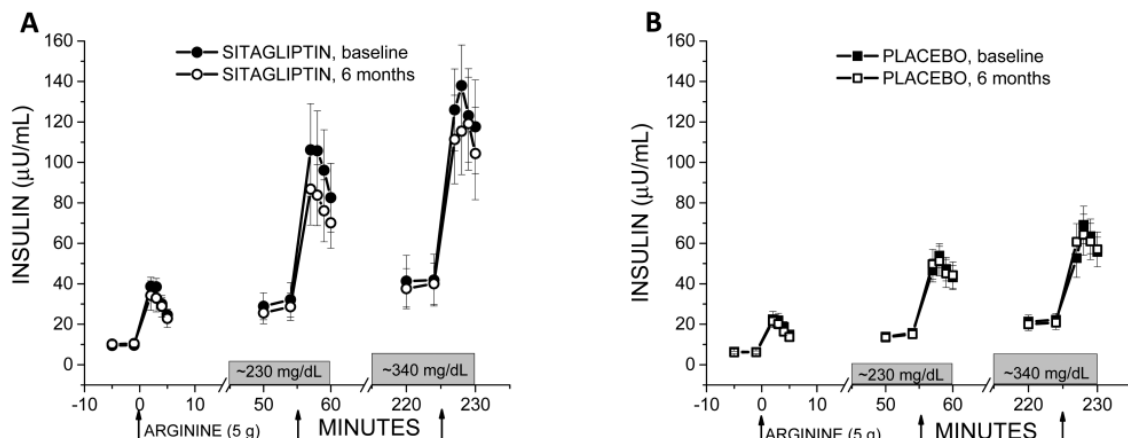


N=44: 13.1±2.7 years with pancreatic insufficiency
 PERT: pancreatic enzyme replacement therapy

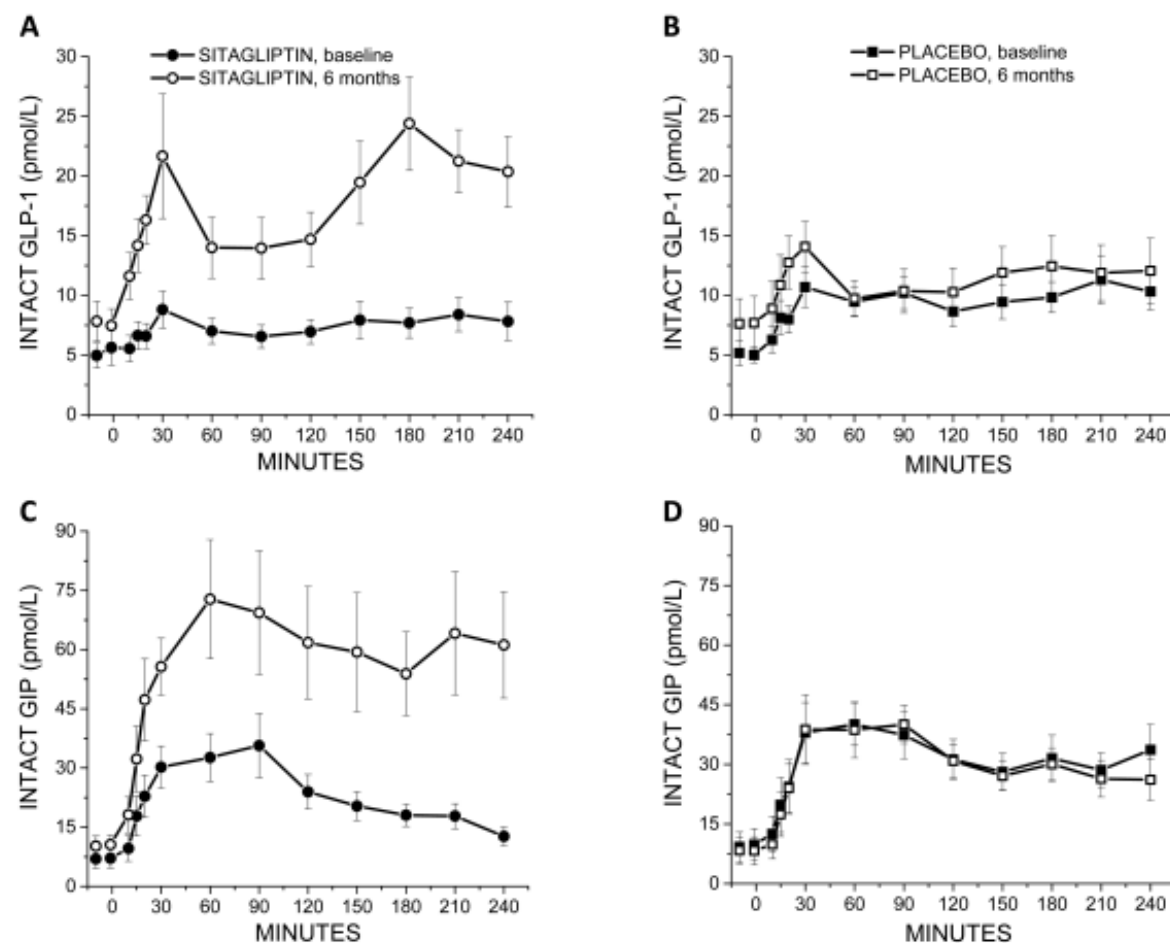
Effet de la sitagliptine chez les patients atteints de mucoviscidose insuffisants pancréatiques avec anomalies de la tolérance au glucose

- 26 patients : NTG (n=8), IHC (n=11), DM (n=5)
- Randomisés sitagliptide 100mg/ vs placebo pendant 6 mois

Insuline au cours du test arginine et clamp hyperglycémique



GLP-1 et GIP au Repas test MTT

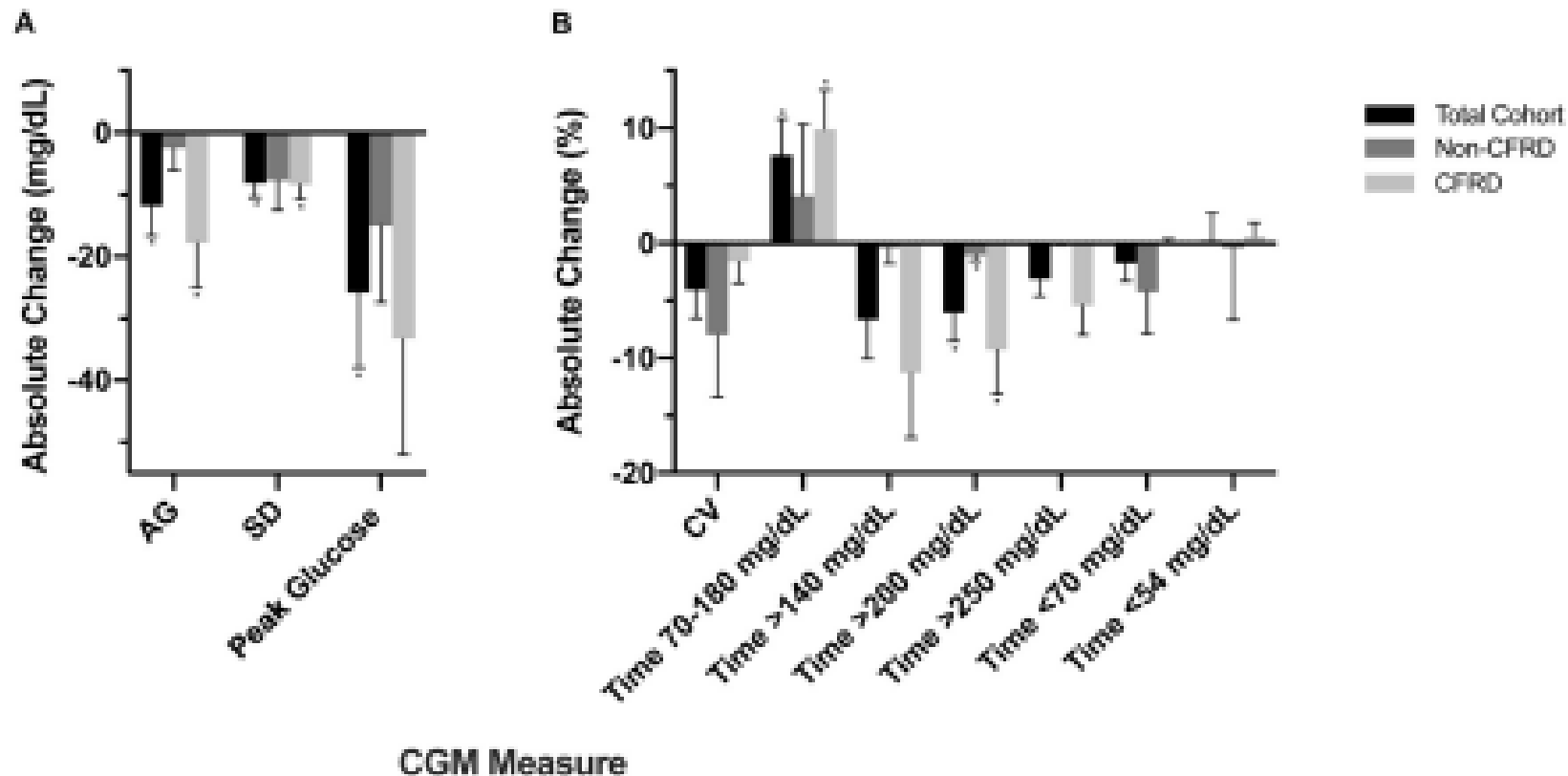


Effet des doubles modulateurs du CFTR sur les anomalies de la tolérance au glucose: des données contradictoires dans des études pilotes

Study	Number of subjects	Age (years)	CFRD status	Tests	Outcomes
<i>Lumacaftor/ ivacaftor for F 508 del-Homozygous</i>					
Thomassen et al. 2018	5	13–33	1 NGT, 4 AGT	OGTT and IVGTT before and after 6–8 weeks of therapy	-Worsening of glucose AUC in 3 patients on OGTT. -Worsening in insulin secretion in 3 and improvement in 2.
Li et al. 2019	9	11–15.6	3 NGT, 5 AGT, 1 CFRD	CGM, HbA1c and OGTT within 12 months before and within 12 months after starting therapy	-Worsening in HbA1c and fasting plasma glucose (p = 0.02). -No changes in OGTT or CGM measures.
Misgault et al. 2020	40	24 ± 10	31 AGT, 9 CFRD	OGTT 1 year after starting therapy	-Improvement in glucose tolerance -Improvement in 2-hour glucose from 171 to 139 mg/dL (p < 0.001).
Moheet et al. 2020	39	22 ± 10	9 NGT, 15 AGT, 15 CFRD	OGTTs before and at 3, 6 and 12 months after starting therapy.	- No difference between fasting glucose, 2-hour glucose, glucose AUC, insulin AUC, time to peak insulin and c-peptide levels between baseline, 3, 6, and 12 months.
Colombo et al. 2021	13	21±5	7 NGT, 4 AGT, 2 CFRD	3-hour OGTT at baseline and after one year of therapy.	- No change in glucose tolerance categories. - No difference in insulin secretory parameters, clearance and sensitivity compared to matched controls.

Impact du triple modulateur du CFTR (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) chez les patients avec et sans DM

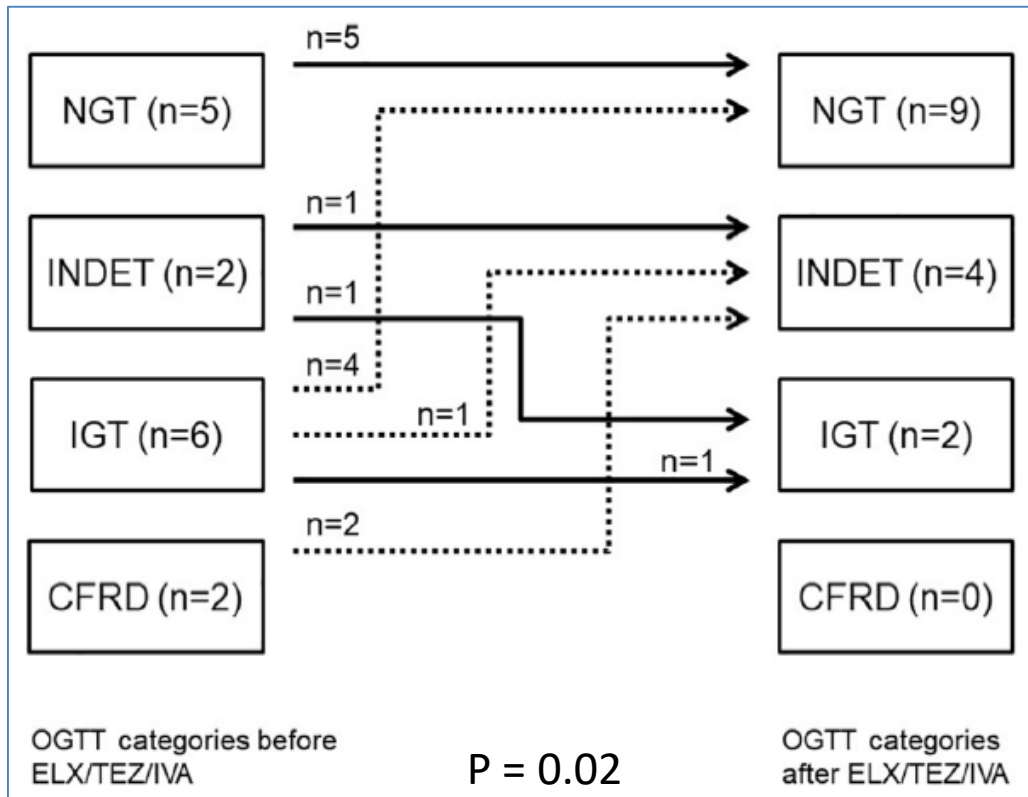
- Etude observationnelle prospective
- 34 adultes avec mucoviscidose: 17 avec ou sans diabète
- 2 sem de MCG avant ETI comparées à 2 semaines après 3 à 12 mois



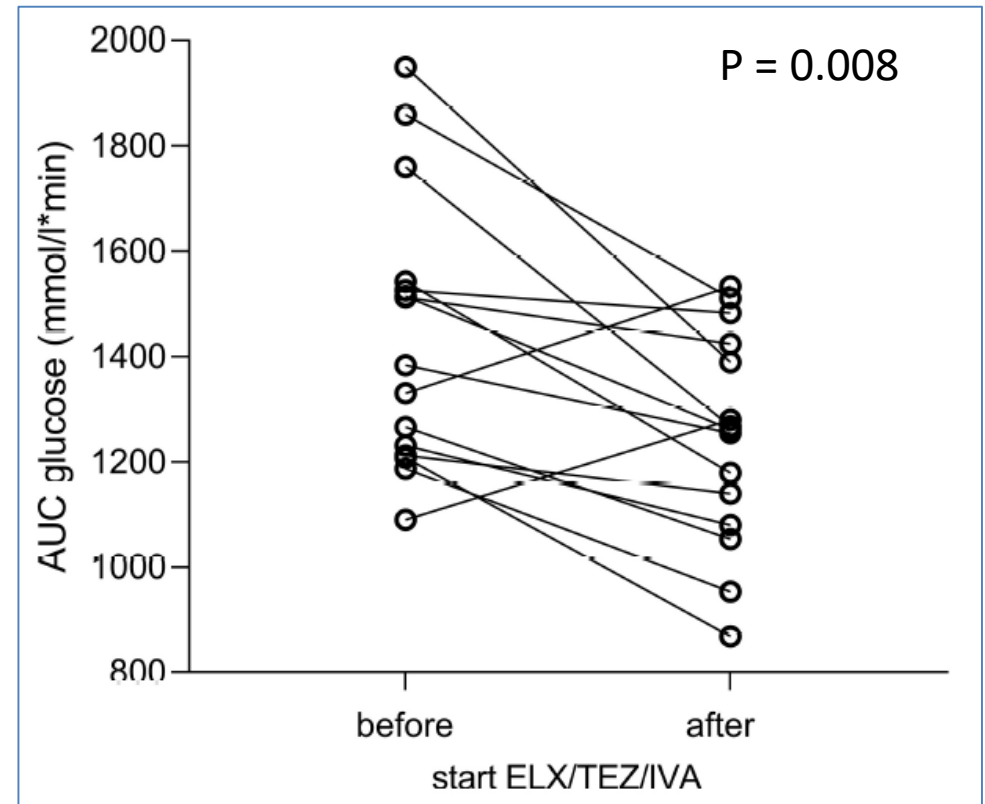
Effet du triple modulateur du CFTR (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) chez le patient sans DM connu

- 16 adolescents CF sans DM connu , Delta F508 homo et hétérozygote
- HGPO et MCG après 6 semaines de traitement

HGPO: classification



Mesure continue du glucose : AUC > 140mg/dl



Conclusion

- **Le traitement du DM** vise à **corriger le déficit insulino-sécrétoire** par le recours au **traitement insulinique**
- **Les nouveaux outils** thérapeutiques en **diabétologie** devraient permettre de **réduire les contraintes** de l'insulinothérapie
- Des études sur des **plus grands nombres de patients** sont nécessaires **pour préciser la place des modulateurs du CFTR** dans le traitement du DM
- **La formation des équipes au DM** nécessitent d'être **renforcées** dans les CRCM



**VAINCRE LA
MUCOVISCIDOSE**



**Merci pour votre
attention**