



## Prise en charge, nouvelles technologies et perspectives thérapeutiques dans le diabète de la mucoviscidose



**Laurence KESSLER**

Service d'endocrinologie et de diabétologie

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Inserm – Nano médecine Régénérative

Université de Strasbourg

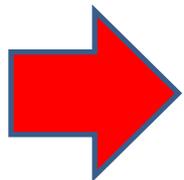
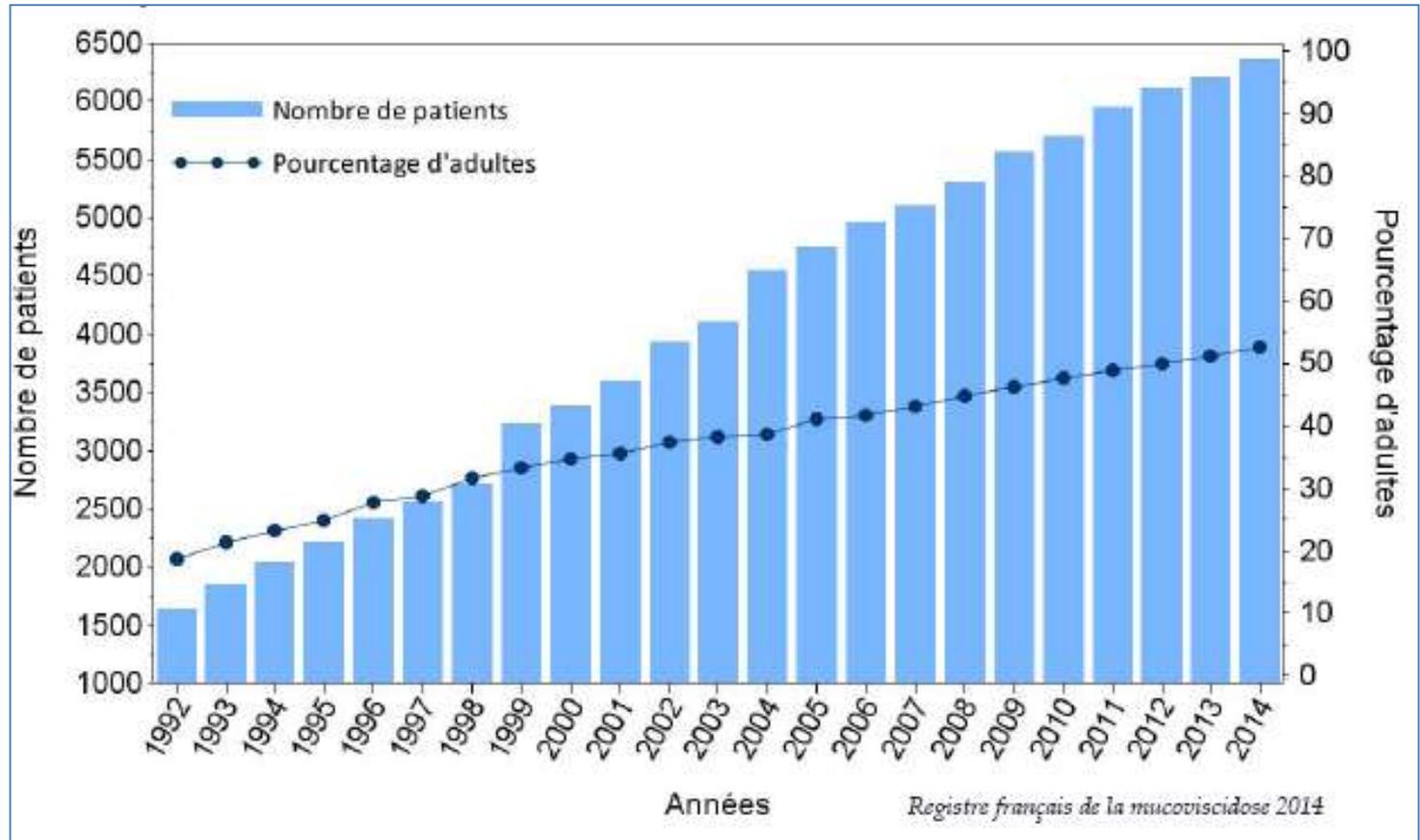
[Laurence.kessler@chru-strasbourg.fr](mailto:Laurence.kessler@chru-strasbourg.fr)

# Le diabète de la mucoviscidose

- **Un enjeu majeur** de prise en charge à tous les stades de la maladie chez un nombre croissant de patients
- Les **spécificités** du diabète de la mucoviscidose **clairement identifiées**
- Les **avancées** pharmacologiques et technologiques actuelles pour une prise en **charge personnalisée et précoce**
- Des **perspectives** thérapeutiques à **confirmer**

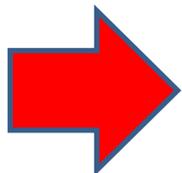
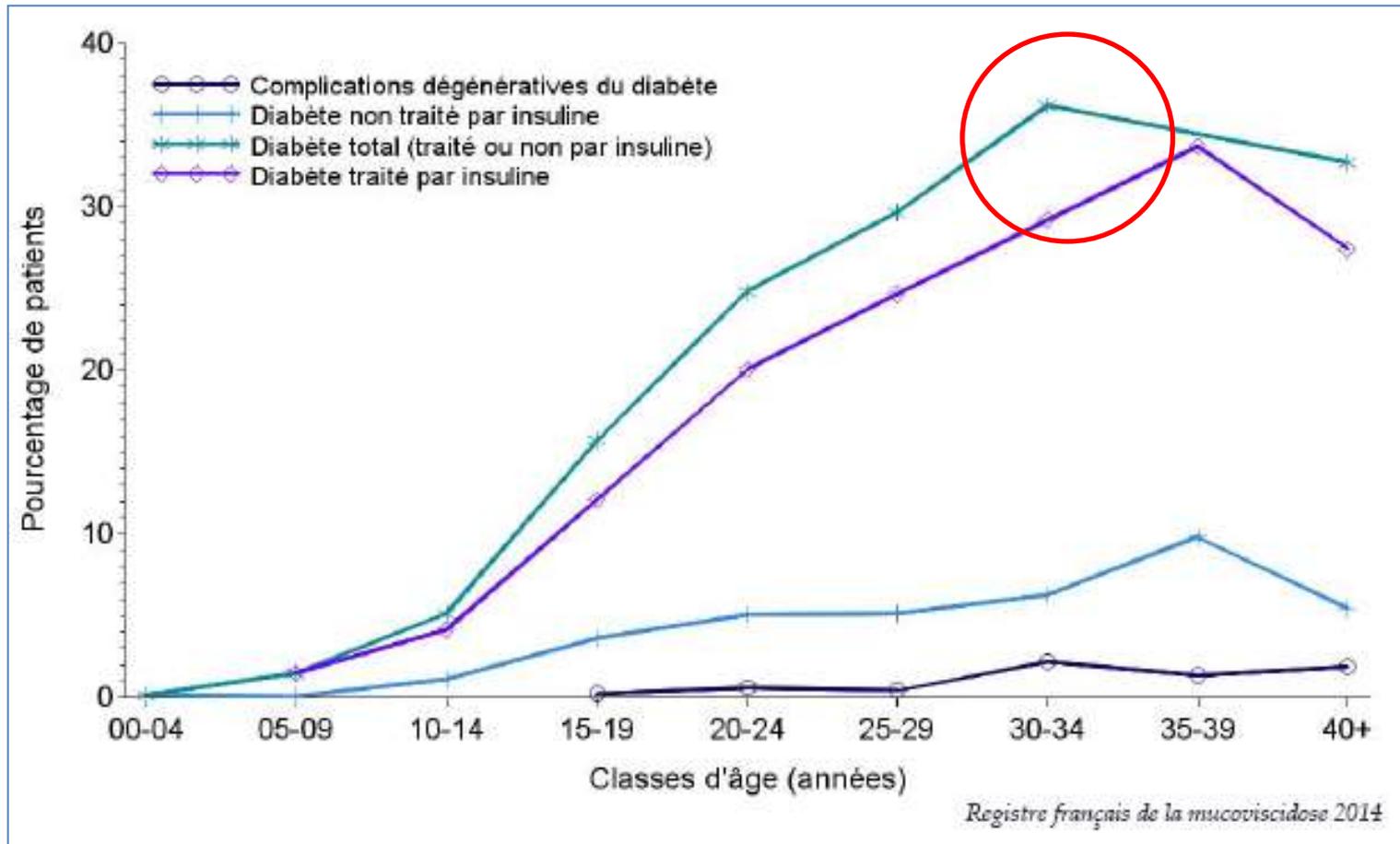


# Evolution du nombre de patients/an 1992 à 2014



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

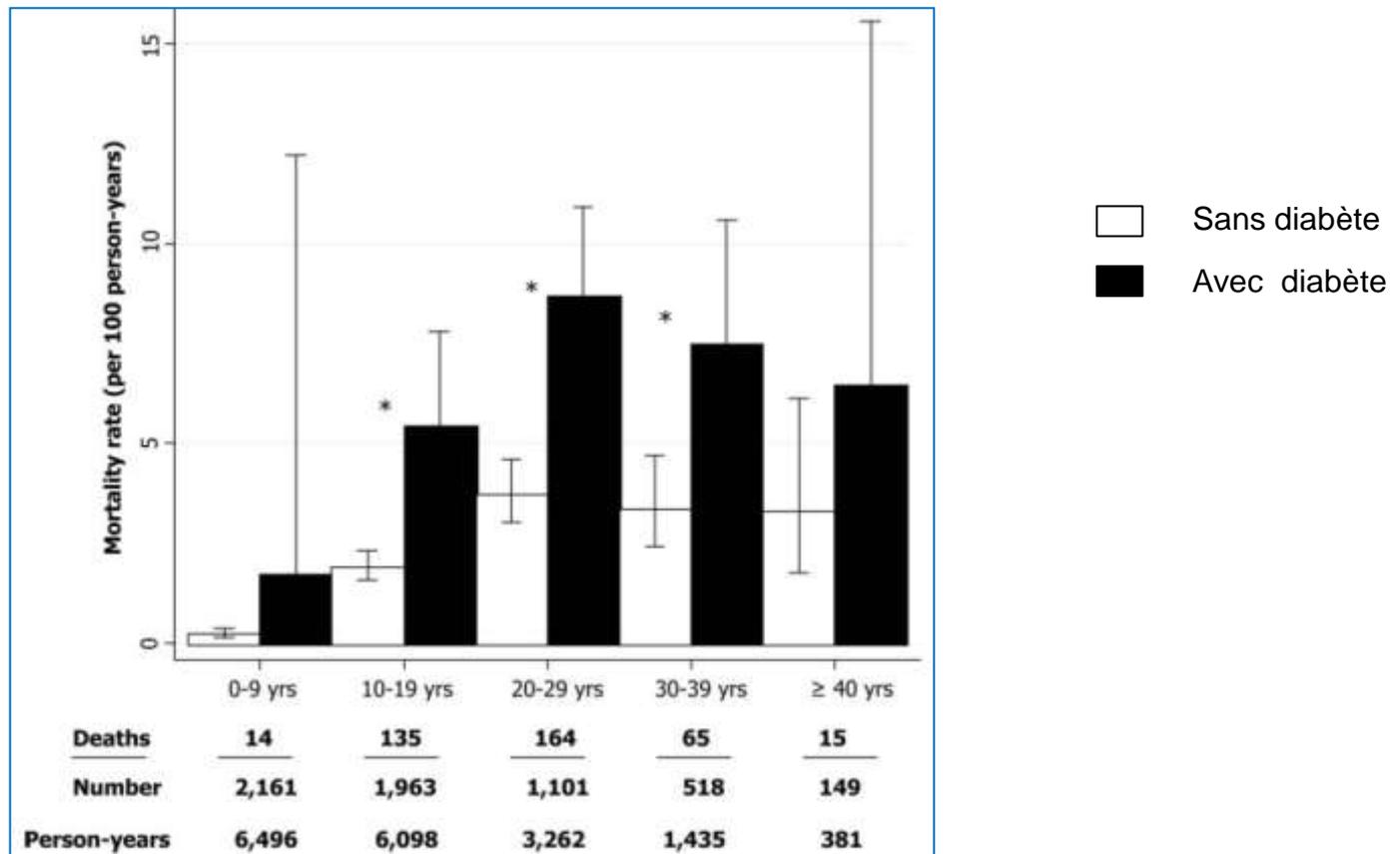
# Prévalence du diabète selon l'âge



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

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

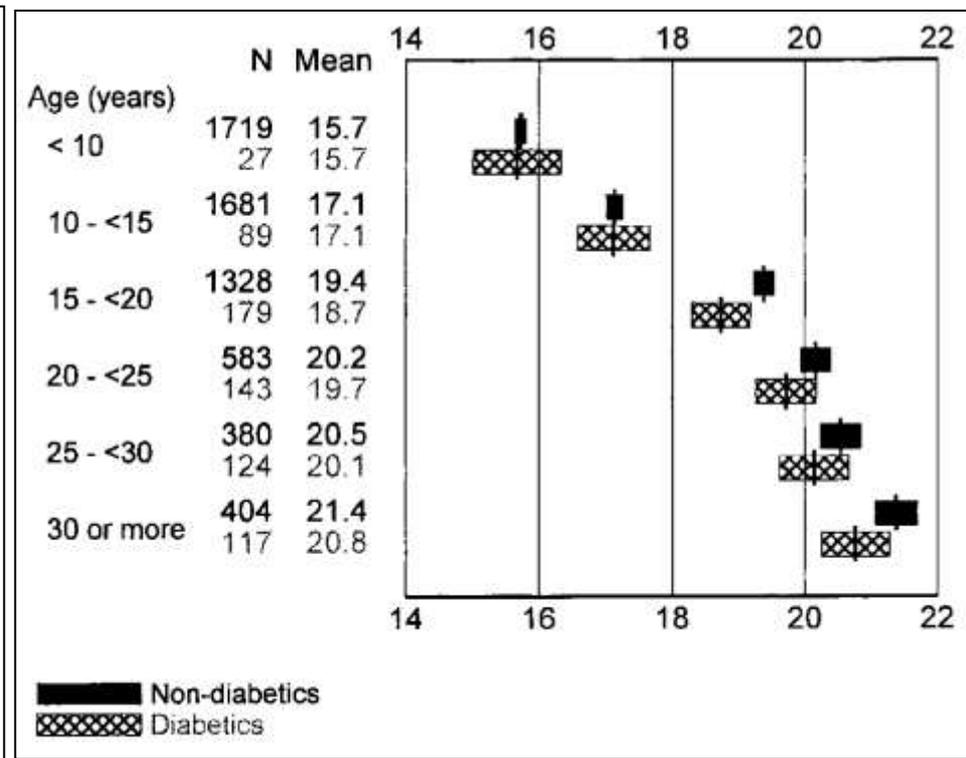
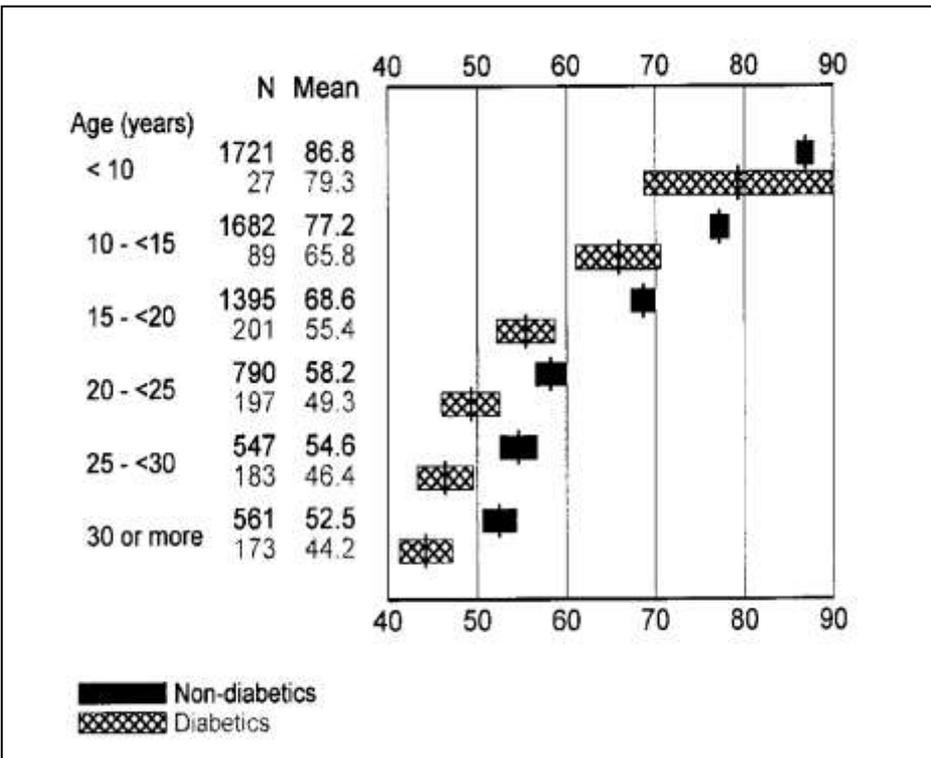
- Registre anglais de la mucoviscidose
- Etude rétrospective (1996-2005): 5892 CF patients



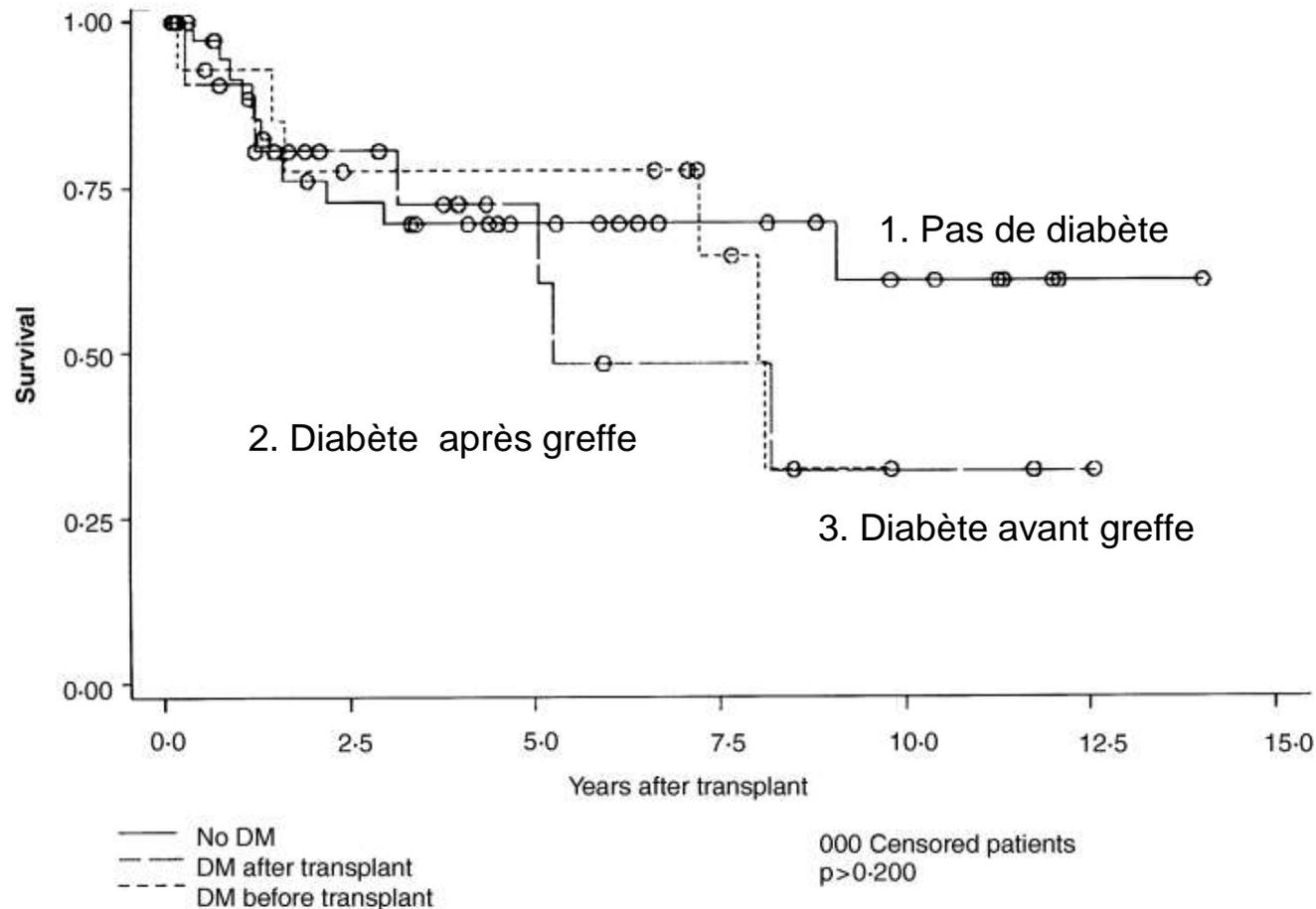
# Fonction respiratoire plus altérée et IMC plus bas chez les diabétiques

VEMS (%)

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



# Le Diabète: un facteur majeur de morbi-mortalité en Transplantation pulmonaire



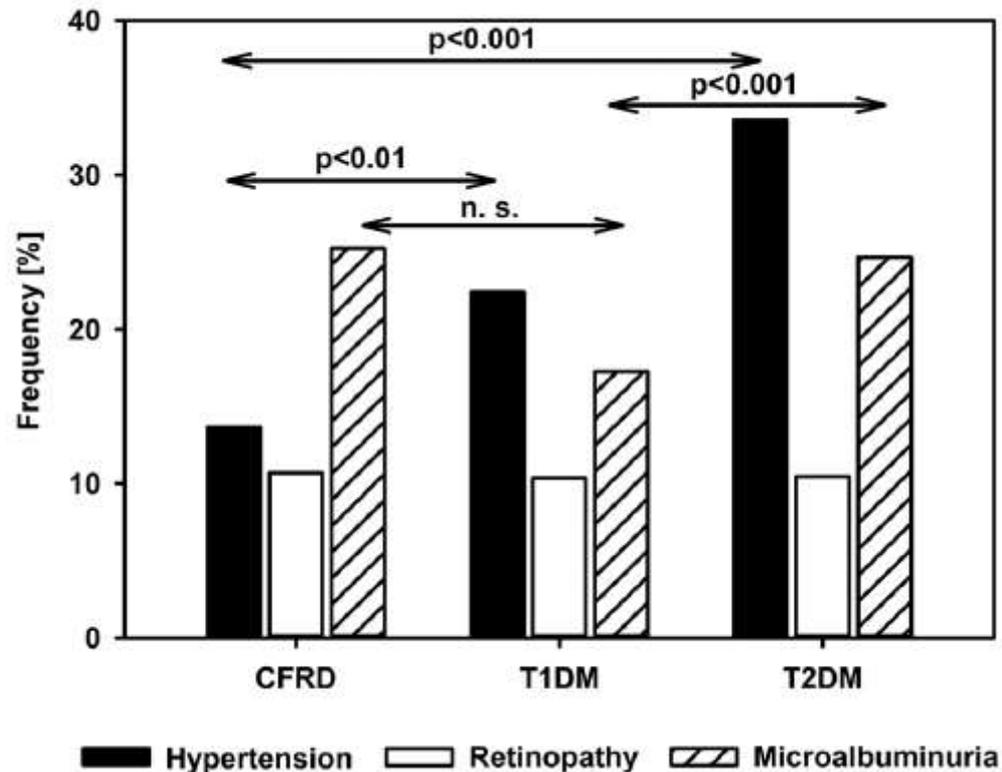
# Facteur de risque de mortalité en greffe pulmonaire

Variable	Hazard ratio (IC 95%)	<i>p</i>
<b>Statut diabétique</b>		
Absence de diabète	1.00 = groupe de référence	
<b>Diabète pré-greffe</b>	2,16 (1,24-3,79)	0,006
Diabète post-transplantation	0,78 (0,38-1,59)	0,48
<b>Pathologie pulmonaire</b>		
BPCO / Emphysème	1.00 = groupe de référence	
Mucoviscidose	0,38 (0,18-0,81)	0,01
Fibrose pulmonaire	1,13 (0,62-2,07)	0,67
HTAP	3,69 (0,86-15,9)	0,08
Autre	0,85 (0,39 -1,84)	0,67
Procédure de transplantation réalisée en super-urgence	1,34 (0,60-3,01)	0,47
Episode de rejet chronique	1,25 (0,69-2,28)	0,46
Episode de rejet aigu cellulaire	1,15 (0,69-1,90)	0,60
Nombre d'hospitalisations annuelles pour pneumopathie	1,51 (1,36-1,67)	<0,0001

# Le diabète de la mucoviscidose est responsable de complications dégénératives comme les autres formes de diabète

Registre allemand et autrichien du diabète

- En 2002: CF: 401, DT1; 32 409; DT2: 185 626



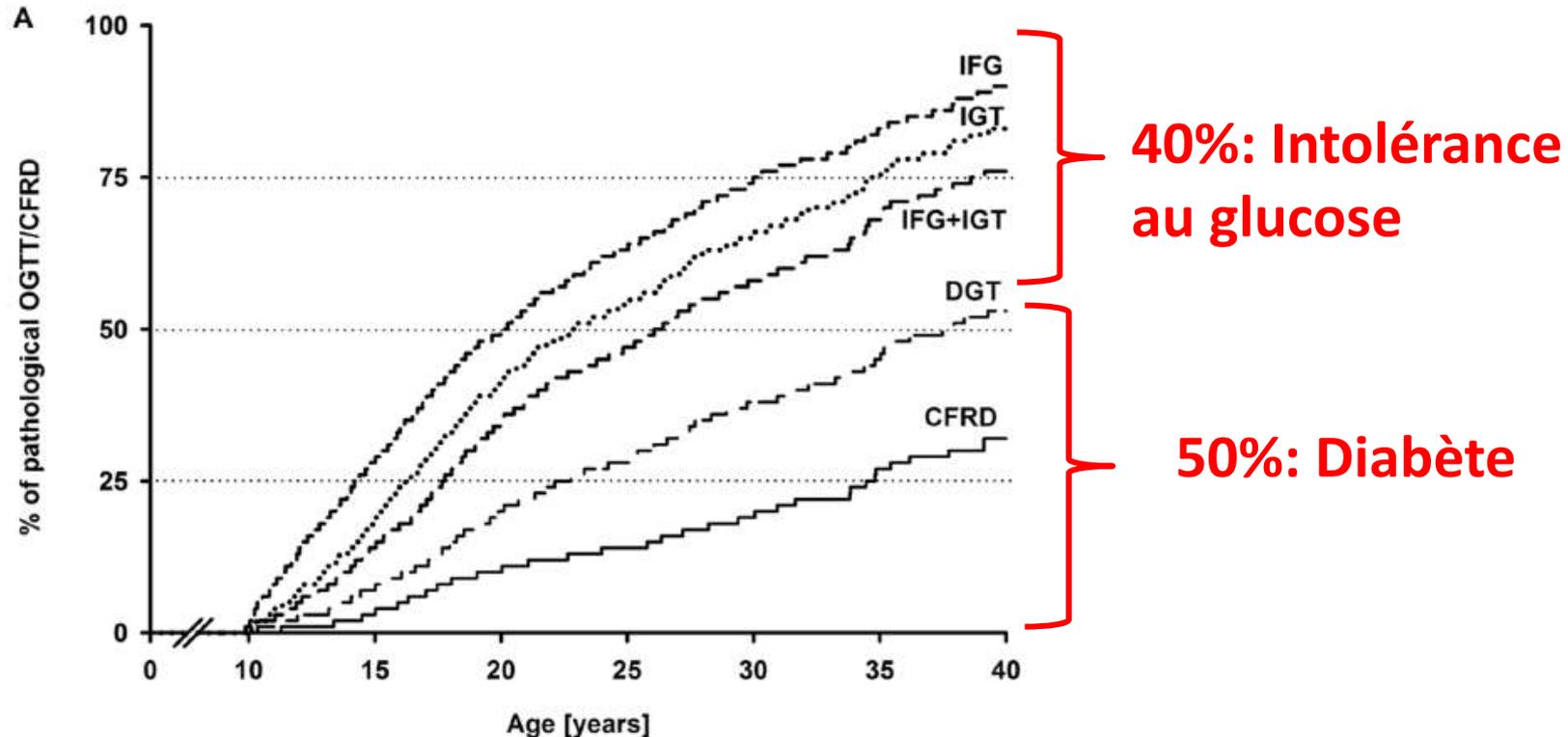
# Les troubles glucidiques dans la mucoviscidose

- 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)		

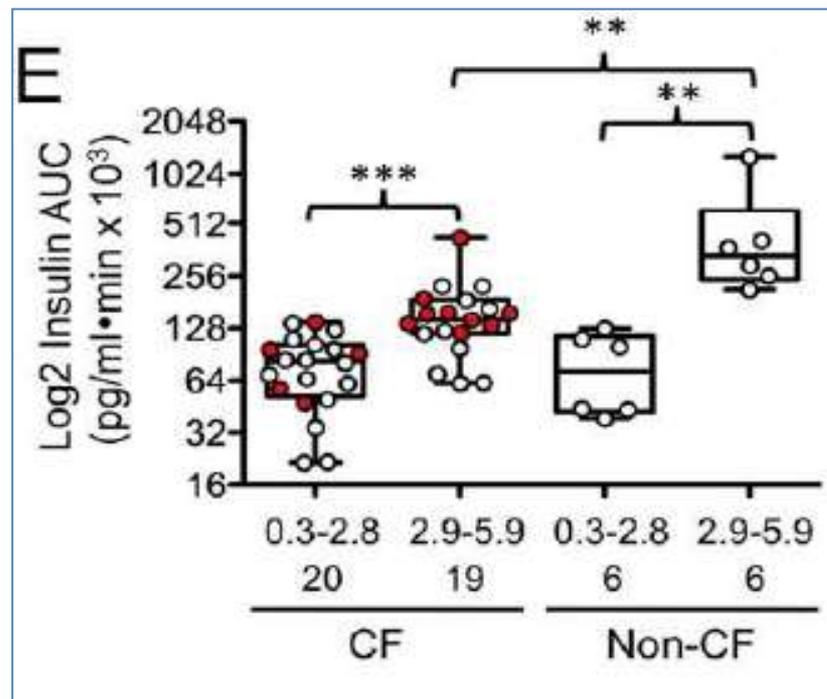
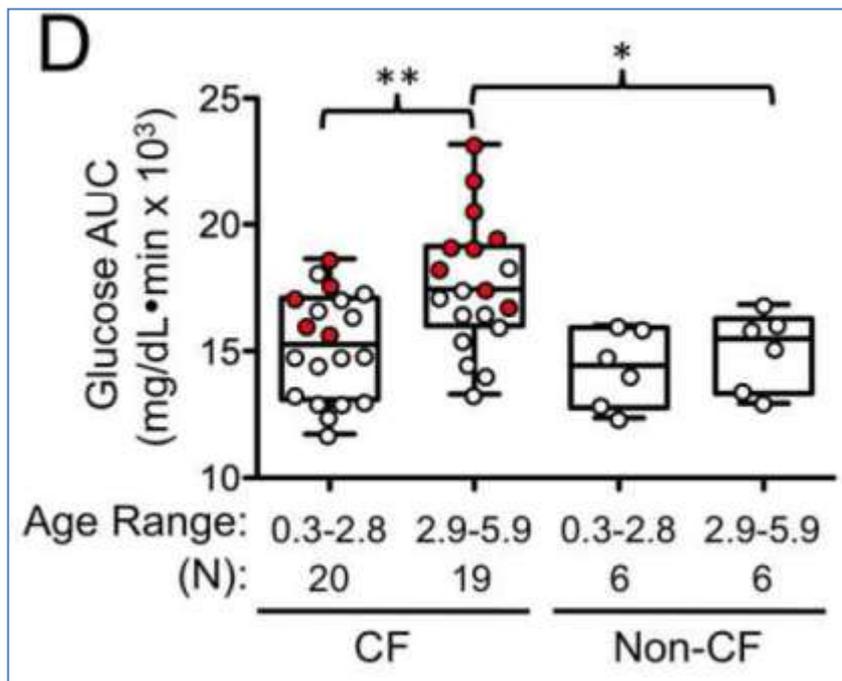
# Evolution précoce et très progressive des anomalies de la tolérance au glucose

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

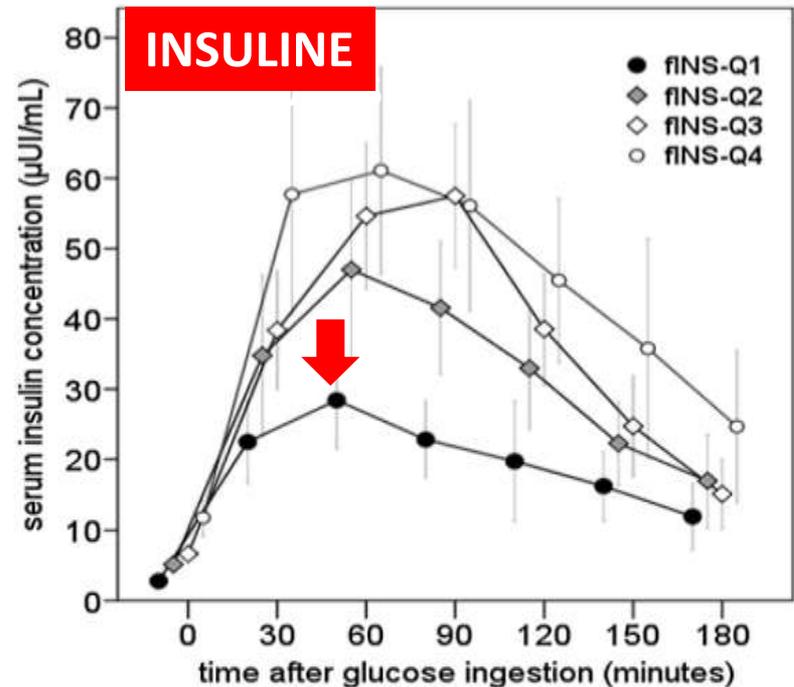
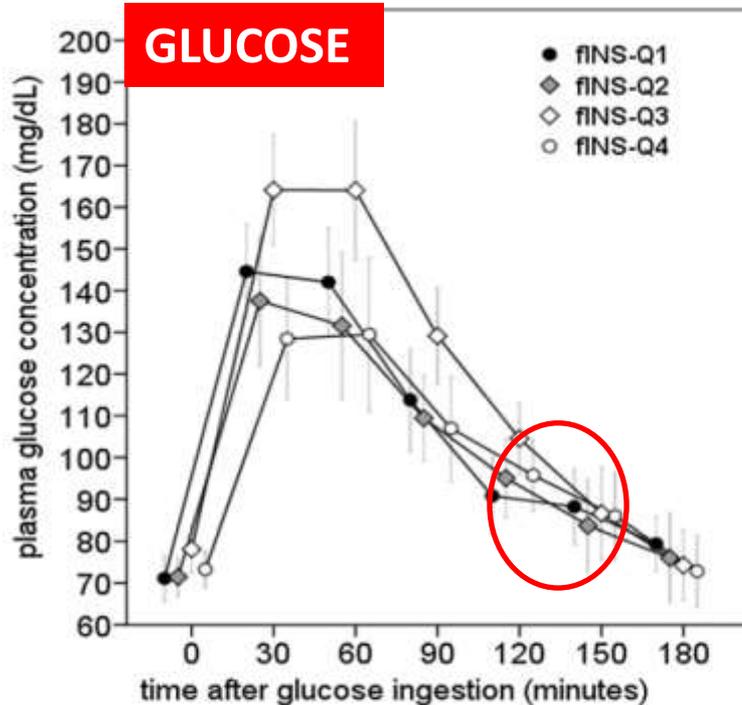


# Anomalies de la tolérance au glucose chez le jeune enfant CF

- 39 patients CF de 3 mois à 5 ans
- 12 enfants contrôles non CF
- HGPO sur 2 heures



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



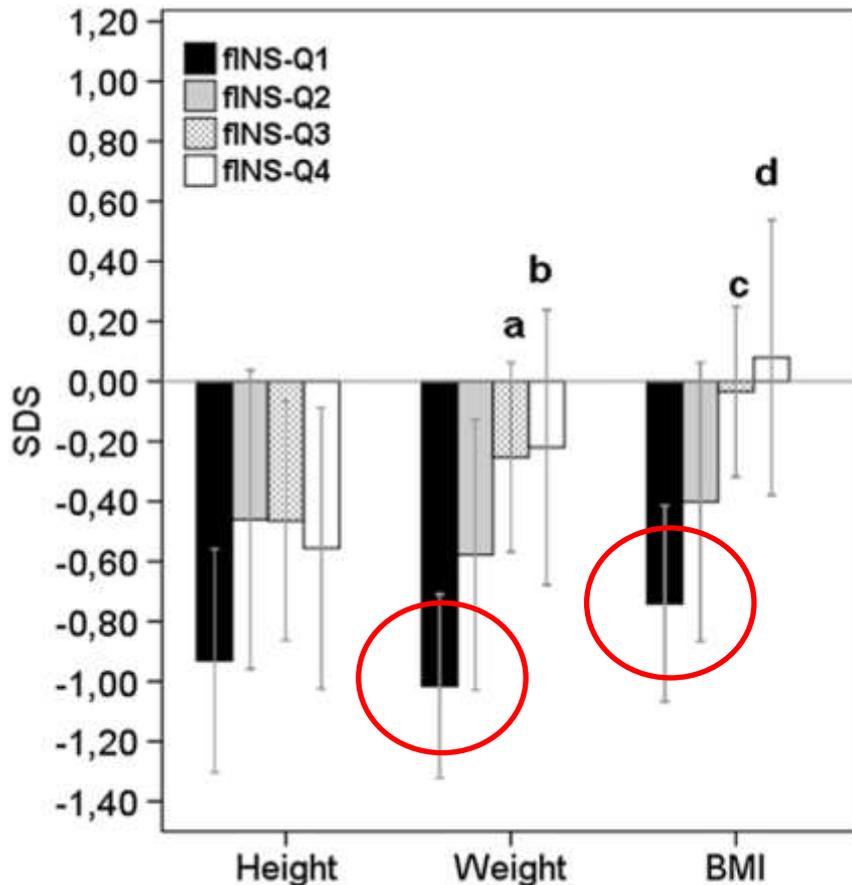
N=115  
8 à 20 ans

	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

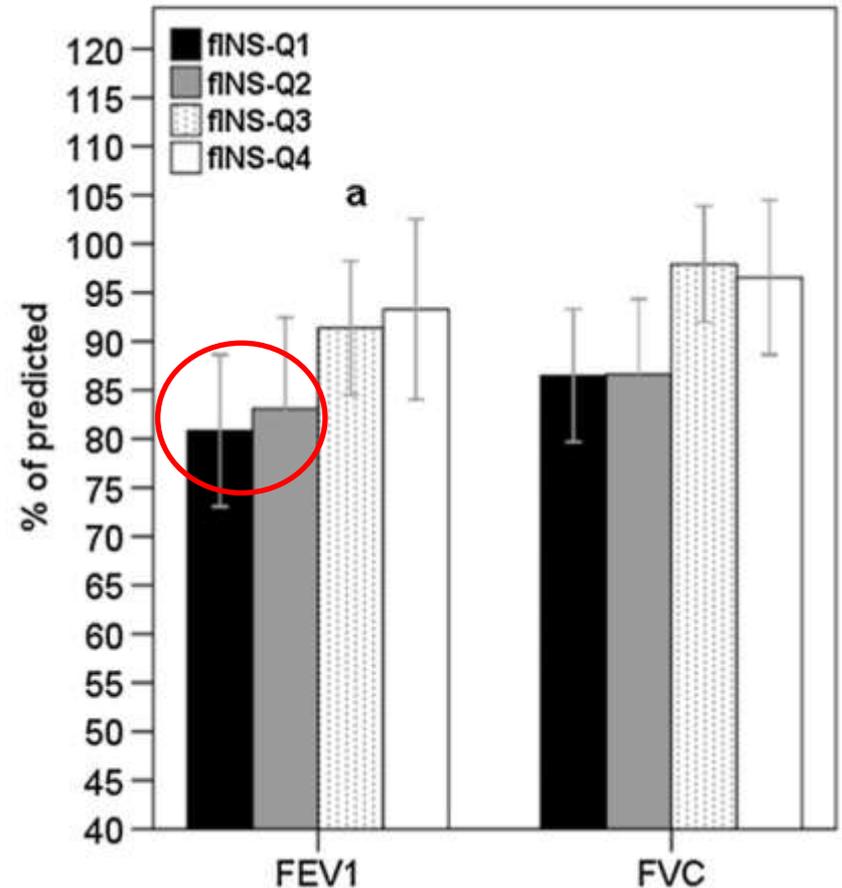
	AUC <sub>0-120</sub> (µU•min•mL <sup>-1</sup> )	
	mean	SD
fINS-Q1	2237	1306
fINS-Q2	3775 <sup>a</sup>	1879
fINS-Q3	4287 <sup>b</sup>	1822
fINS-Q4	4795 <sup>c</sup>	2166

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

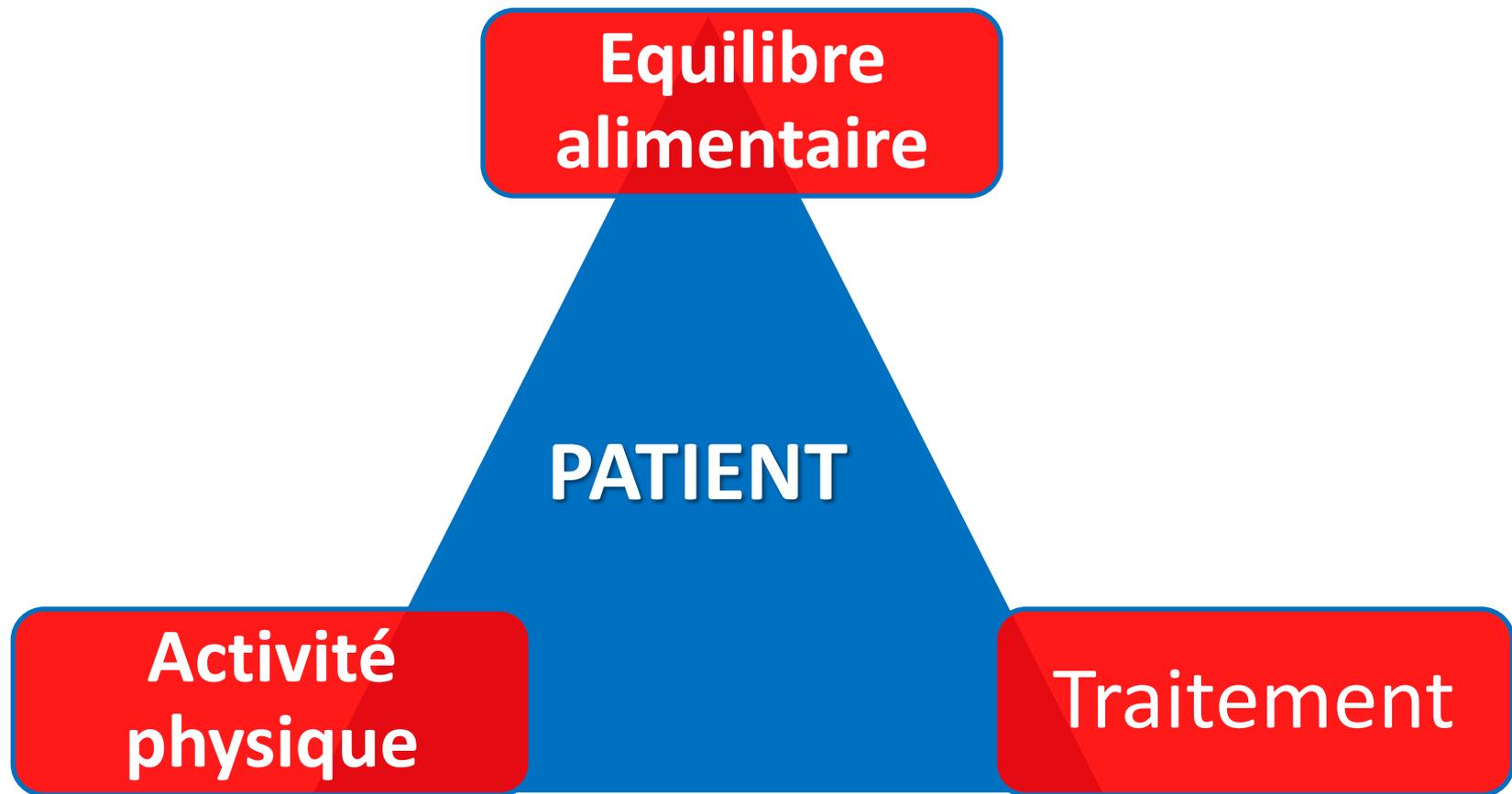
## ETAT NUTRITIONNEL



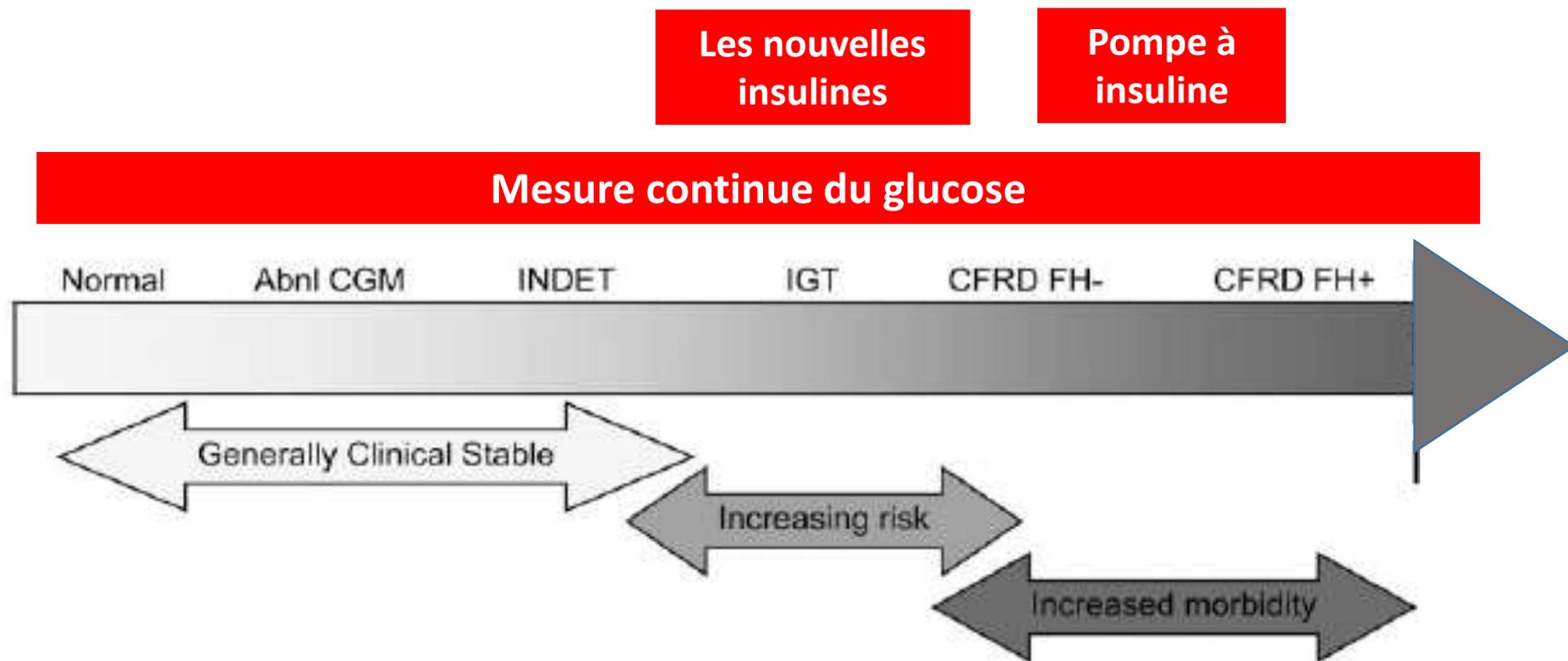
## FONCTION RESPIRATOIRE



# Trépied de prise en charge des anomalies de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose



# Evaluation de la Tolérance Glucidique dans la Mucoviscidose: des avancées technologiques aux différentes étapes



# Diagnostic du diabète de la mucoviscidose : des signes peu spécifiques

- Une polyurie-polydipsie inexpliquée
- Perte de poids ou absence de prise pondérale malgré une intervention nutritionnelle
- Ralentissement de la courbe de croissance
- Puberté retardée
- Déclin inexpliqué de la fonction respiratoire
- L'acido-cétose est rare
  
- Très souvent, aucun symptôme

# Les recommandations pour le dépistage du diabète de la mucoviscidose

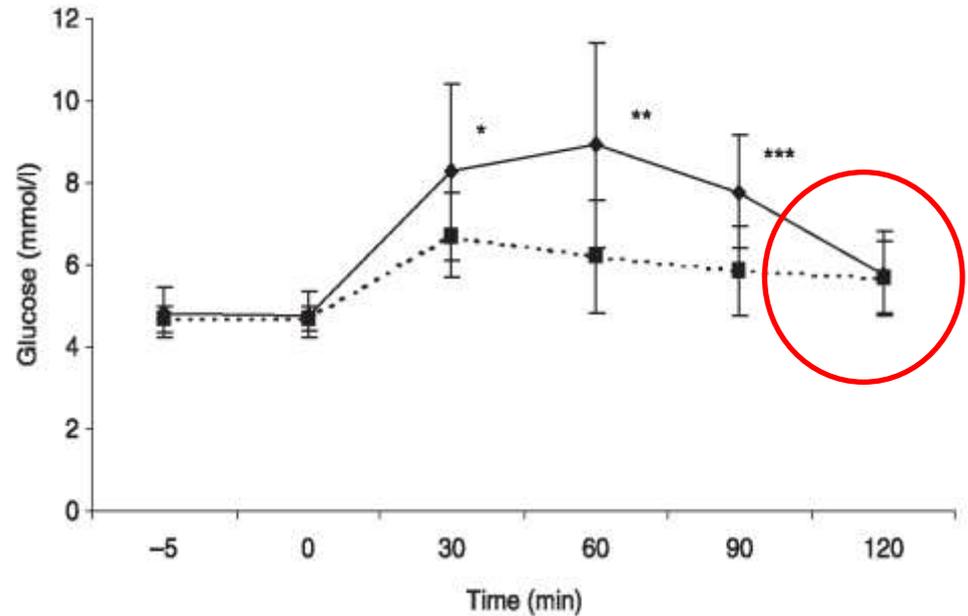
- 2010: American Diabetes Association, Cystic Fibrosis Foundation, Pediatric Endocrine Society
- 2014: ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
- HGPO /an à partir de 10 ans
  - Patient à jeun depuis 8 heures
  - Etat stable (pas de corticoïde, ni infection..)
  - Prise orale de glucose 1,75 g/kg , max 75g
  - Mesure de glycémie T0 et T 2heures

Glycémie à 2 heures	Diagnostic
< 1,4g/l (7,7 mmol/l)	Tolérance glucosée normale
Entre 1,4g/l et 2g/l (11,1 mmol/l)	Intolérance au glucose
> 2g/l	Diabète

Moran A, Diabetes Care, 2010, 33, 2697-708

Moran A, Pediatric Diabetes, 2014, 20, 65-76

## Hyperglycémie post prandiale anormale dans la mucoviscidose révélée par la MCG



	CF	Controls	<i>P</i> -value
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.5 ± 0.7	5.3 ± 0.3	0.4
Fasting plasma glucose (mmol/l)	4.8 ± 0.6	4.7 ± 0.3	0.7
2-h plasma glucose (mmol/l)	5.8 ± 1.0	5.7 ± 0.9	0.8
AUC (mmol/h)	908.3 ± 163.3	720.3 ± 96.2	0.0002
Mean CGMS glucose (mmol/l)	5.9 ± 0.8	5.1 ± 0.5	0.004

# La mesure en continue du glucose (MCG)

- **Dispositif externe**

1. Un capteur (électrode à glucose)
2. Un émetteur (radiofréquence)
3. Un récepteur



- **Mesure du glucose interstitiel**

- Durée maximale de 6 à 14 J
- 288 mesures/jour
- Données rétrospectives ou en temps réel
- Calibration: 4 glycémies capillaires ou non
- Alarmes ou non



# La MCG en ambulatoire

## UN OUTIL EDUCATIF

- **Tout patient peut en bénéficier**
- **En aveugle**
- **Utilisation “diagnostic à court terme”**
- **Interprétation à postériori par le médecin**

**COURT TERME = 6 à 12 j**

## UN OUTIL THERAPEUTIQUE



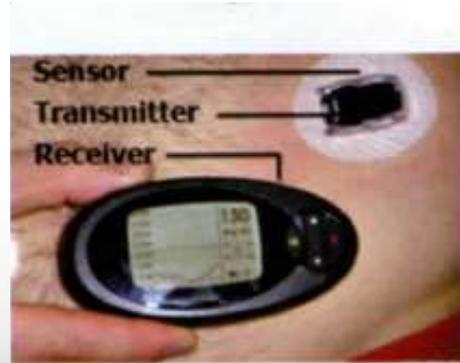
- **Pour patient motivé**
- **Patient compliant : utilise le dispositif le + longtemps**
- **Education++ : adaptation en temps réel , alarmes...**

**LONG TERME = 6 à 12 mois**

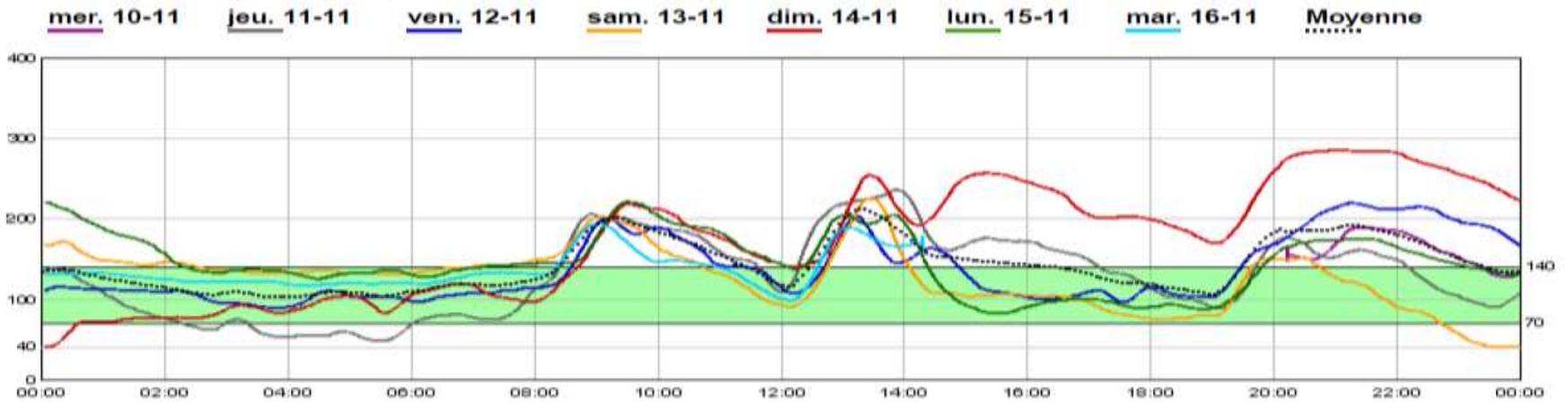


# La mesure en continue du glucose

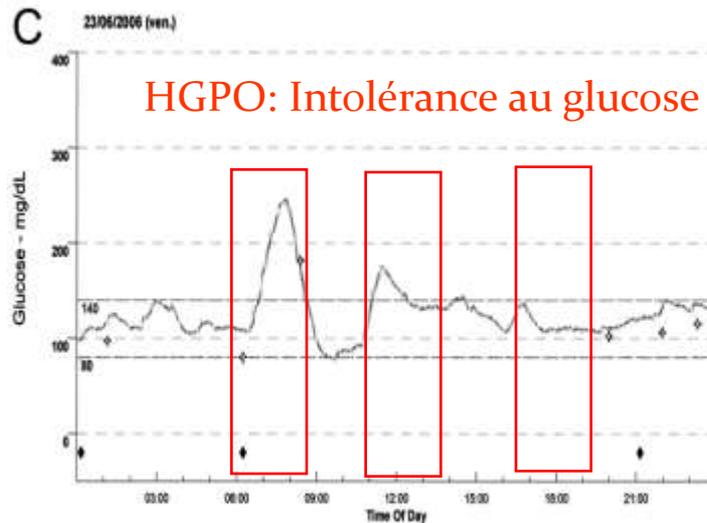
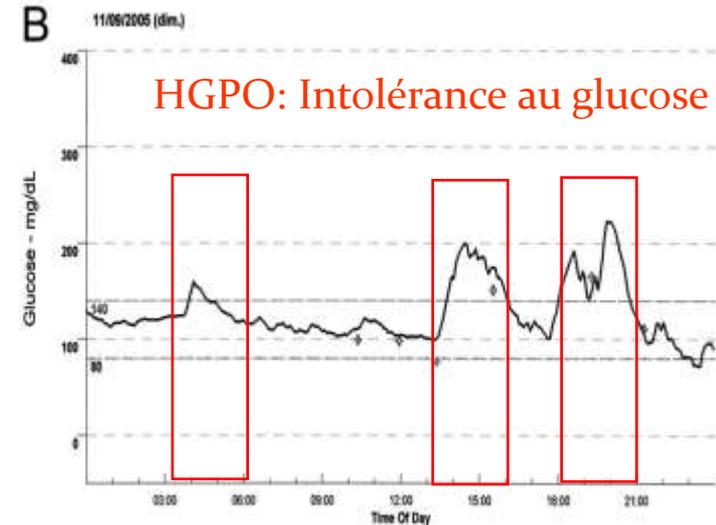
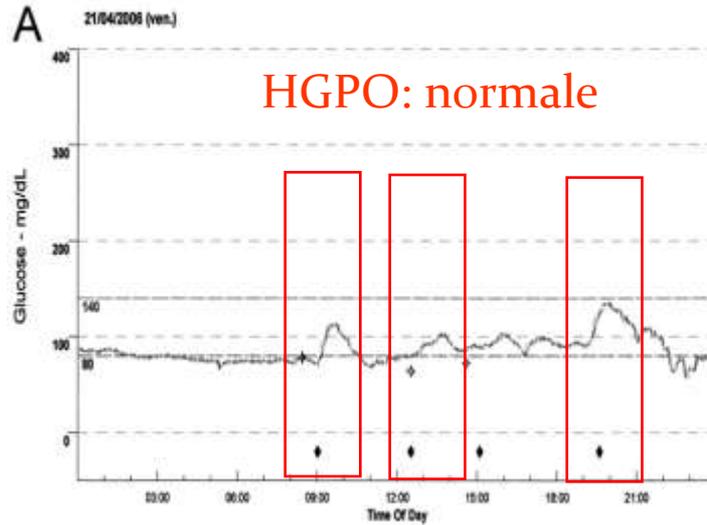
**I-Pro**  
Medtronic



**Seven plus<sup>®</sup>**  
Dexcom (Novalab)

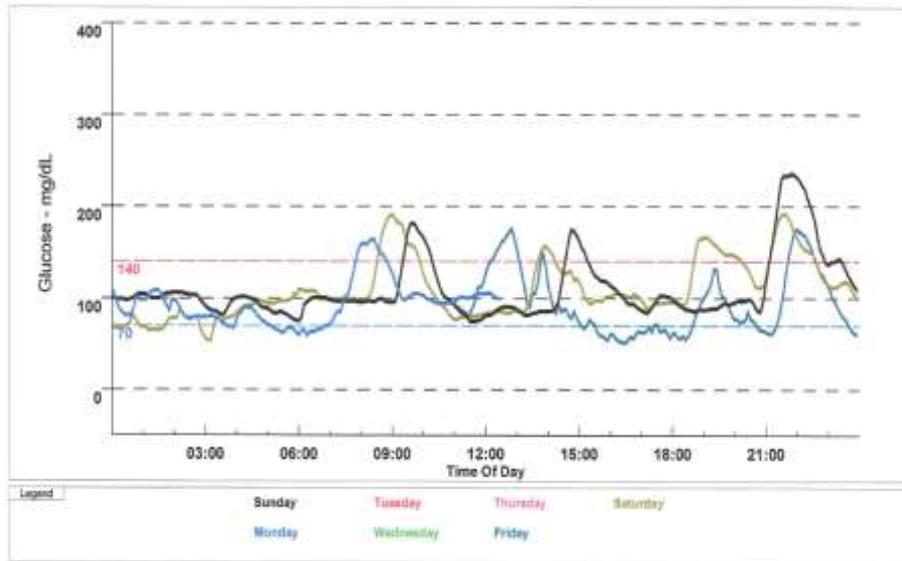


# Etude des Profils glycémiques sur 24 heures par la mesure continue du glucose en fonction de l'HGPO

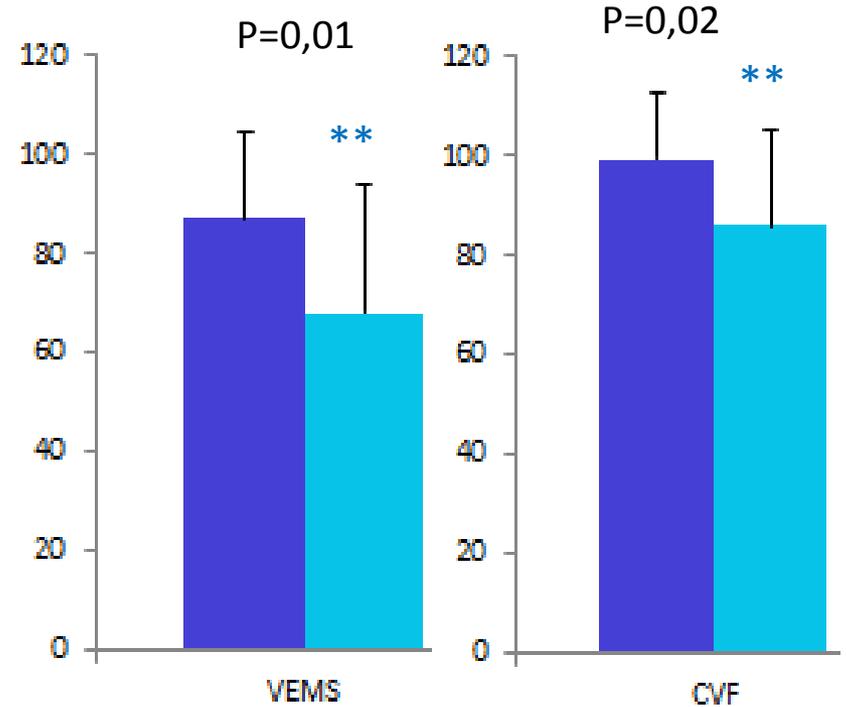


# Altération de la fonction respiratoire chez les patients à HGPO normale et MCG pathologique

## MCG chez un patient avec HGPO normale



## Fonction respiratoire



■ MCG glucose < 2g/l

■ MCG glucose > 2g/l

# Recommandation de prise en charge du diabète de la mucoviscidose

2010: American Diabetes Association, Cystic Fibrosis  
Foundation, Pediatric Endocrine Society

2014: ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent  
Diabetes

- Suivi multidisciplinaire avec spécialistes et équipes formées en diabétologie
- Education diététique et à l'auto contrôle glycémique
- Les ADO ne sont pas recommandés
- Traitement par insuline

Moran A, Diabetes Care, 2010, 33, 2697-708

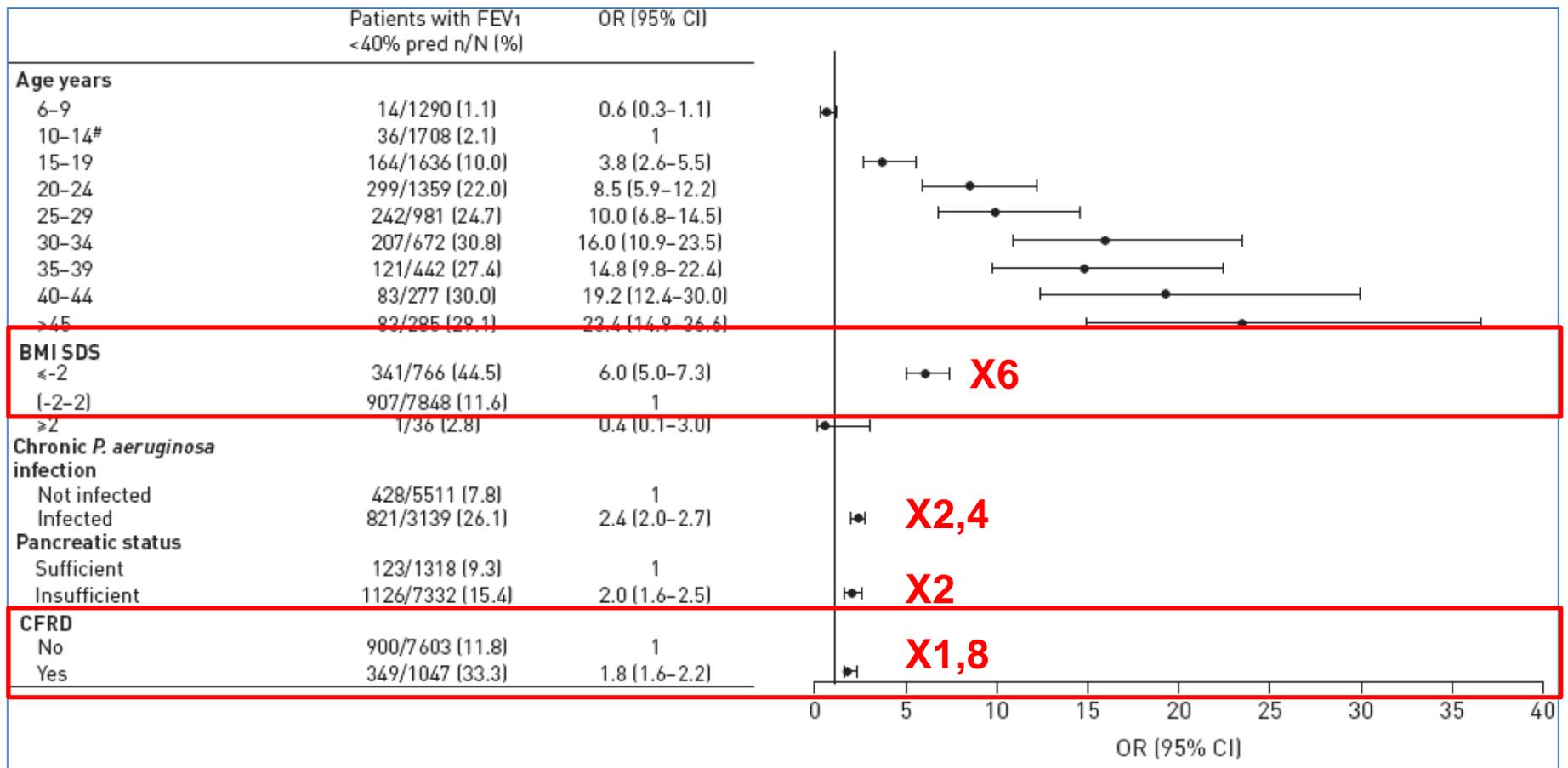
Moran A, Pediatric Diabetes, 2014, 20, 65-76

# Rationnel pour un traitement insulinique des anomalies de la tolérance au glucose

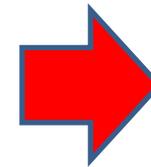
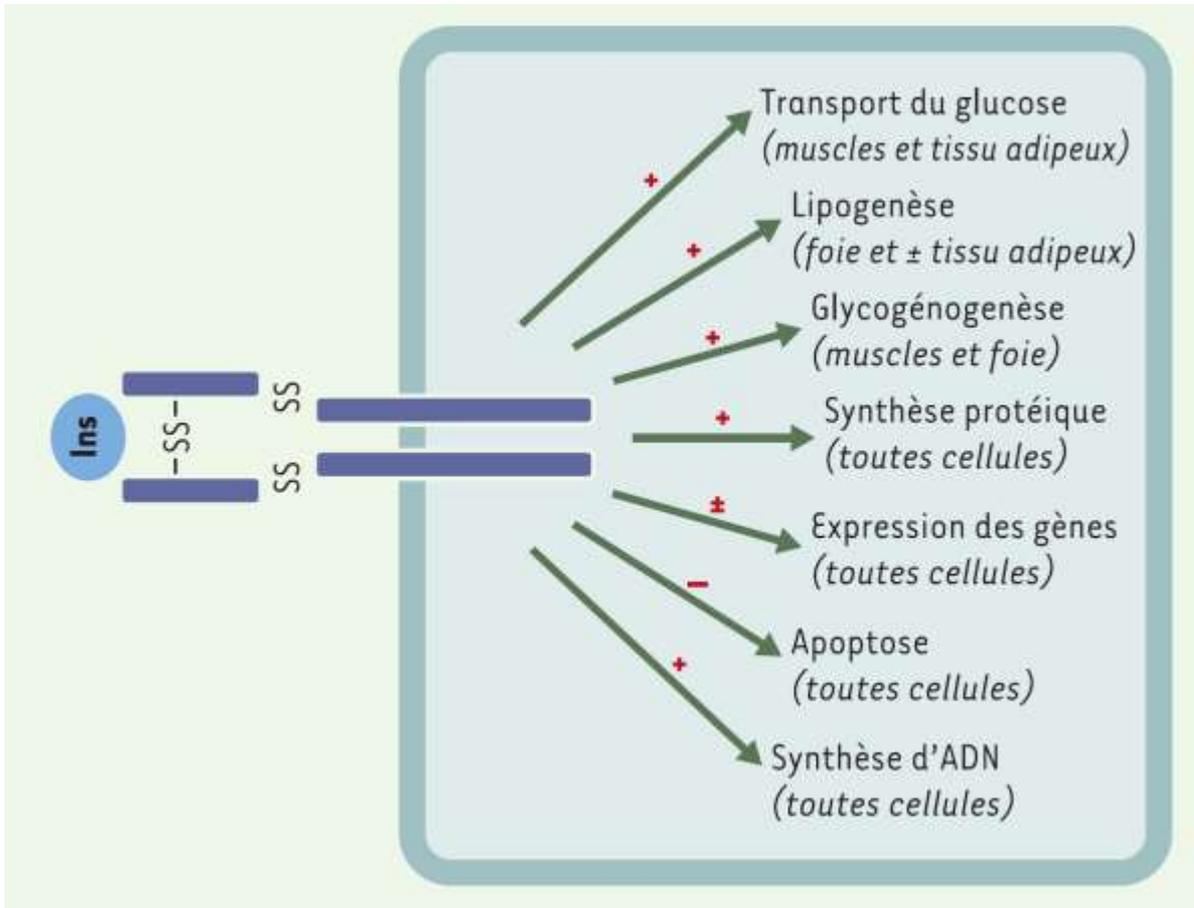
- **Les objectifs du traitement**
  - corriger le déficit insulino sécrétoire très précoce
  - maintenir un bon état nutritionnel et respiratoire
  - éviter les hypoglycémies face à une alimentation très variable
- **Les avantages de traitement insulinique**
  - effet trophique et protecteur cellulaire de l'insuline
  - cinétique et modalité d'insulinothérapie adaptées au profile en glucose
  - contrainte réduite avec les nouveaux dispositifs

# La dénutrition est un des facteurs de risque majeurs de l'atteinte pulmonaire (VEMS < 40% )

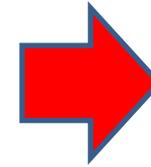
- Registre de la société européenne de mucoviscidose
- 14 732 patients CF en 2007



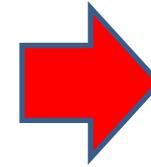
# Les principaux effets de l'insuline



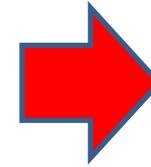
Production d'énergie



Stockage d'énergie



Facteur de croissance



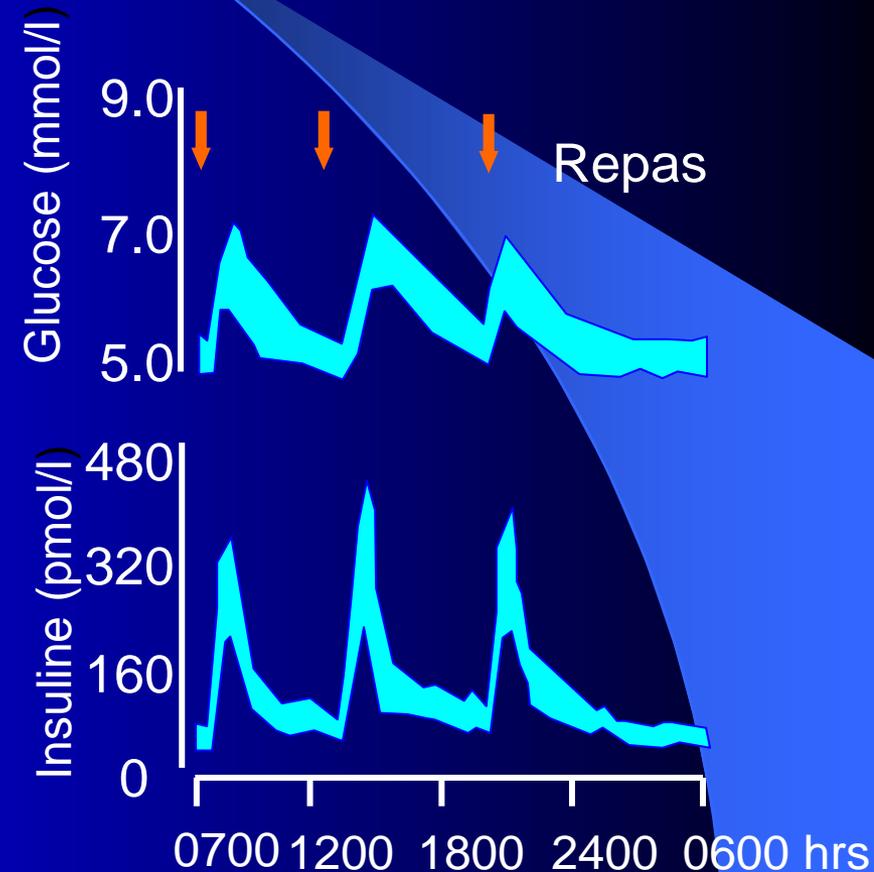
Protecteur cellulaire

# Les avancées actuelles en diabétologie: une aide à la prise en charge des anomalies de la tolérance au glucose

- Des cinétiques d'insuline plus physiologique
  - Insuline ultra rapide
  - Insuline ultra lente
- Des systèmes de délivrance d'insuline adaptés aux faibles besoins en insuline et “intelligents”
  - Stylo à insuline demi dose
  - Pompe à insuline couplée à la mesure continue du glucose
- Une auto-surveillance glycémique moins contraignante

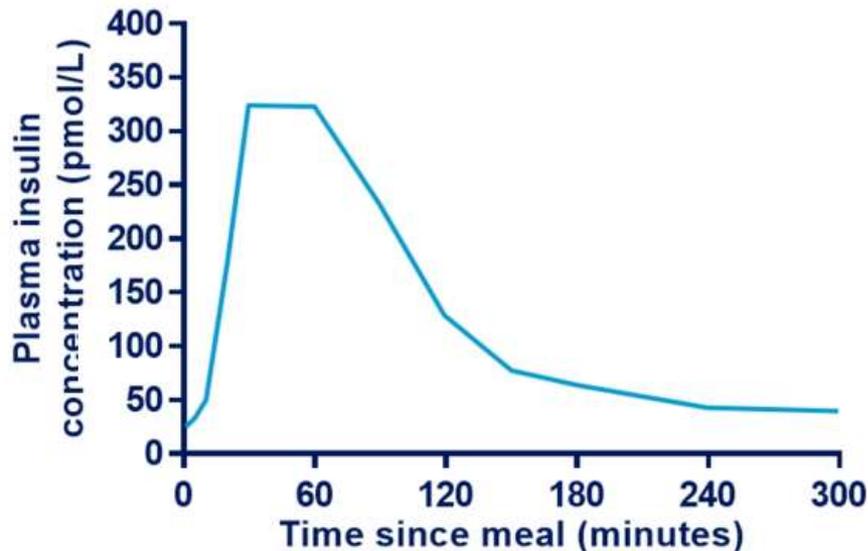
# Traitement du diabète de la mucoviscidose insulinothérapie séquentielle « à la carte »

- injection s/c d'analogues  
insuline
  - Rapide : avant le ou les repas les plus hyperglycémiques
  - Lent : une injection d'analogues lent, schéma basal – bolus

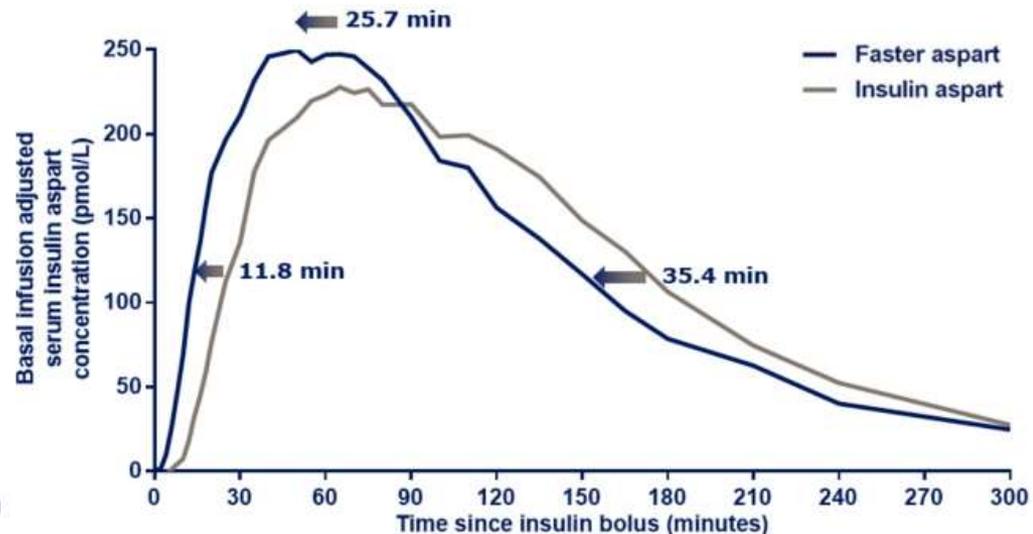


# Des insulines à action de plus en plus rapide

Cinétique d'insuline après prise orale de glucose

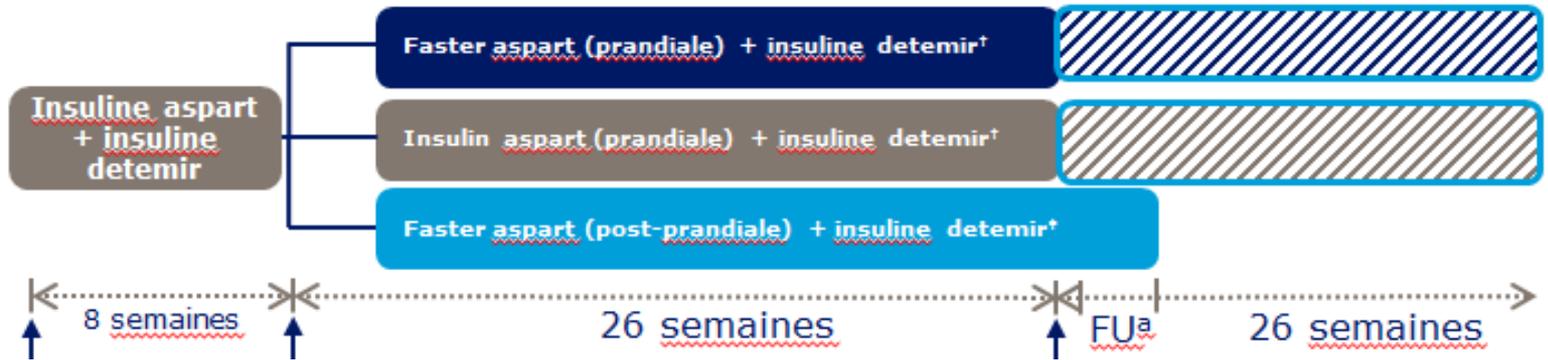


Comparaison insuline Rapide/insuline ultra rapide

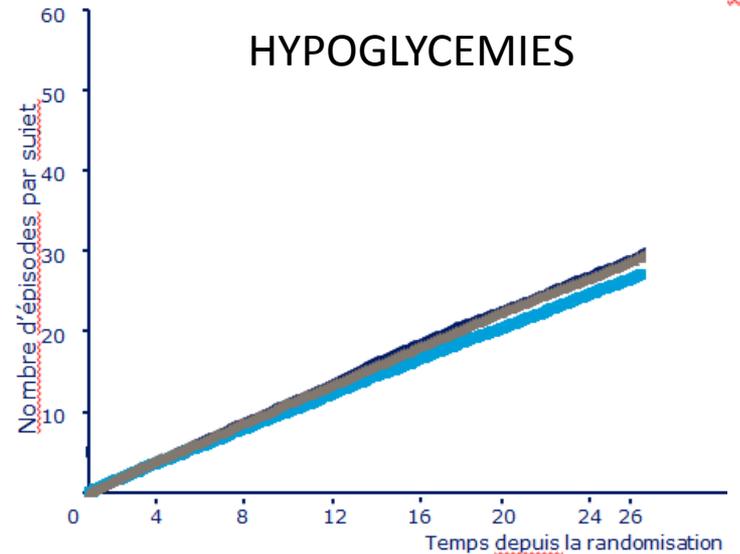
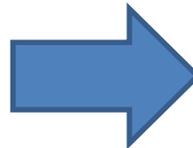
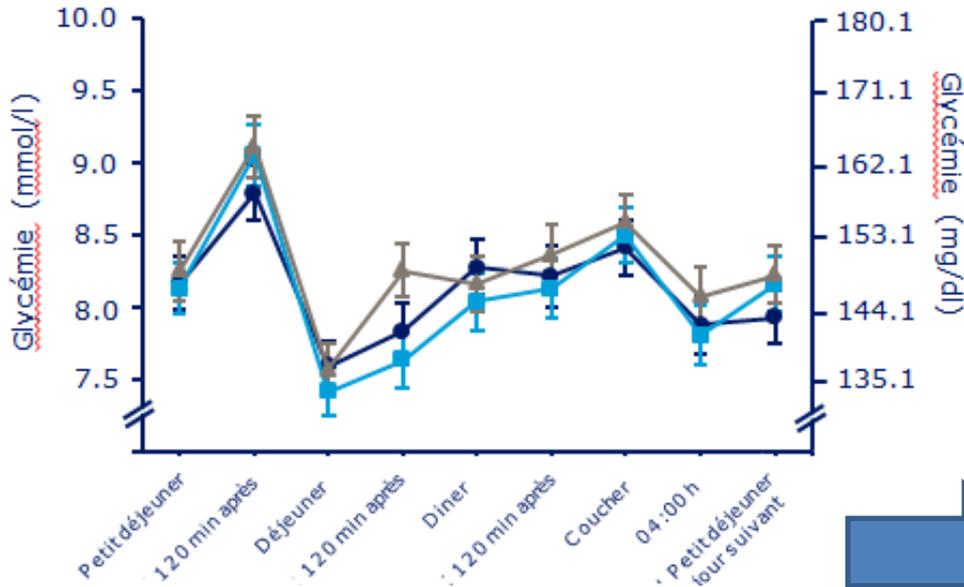


# Etude de l'insuline Fast Aspart injectée après le repas

Patients avec DT1 sous traitement basal/bolus (analogue de l'insuline)



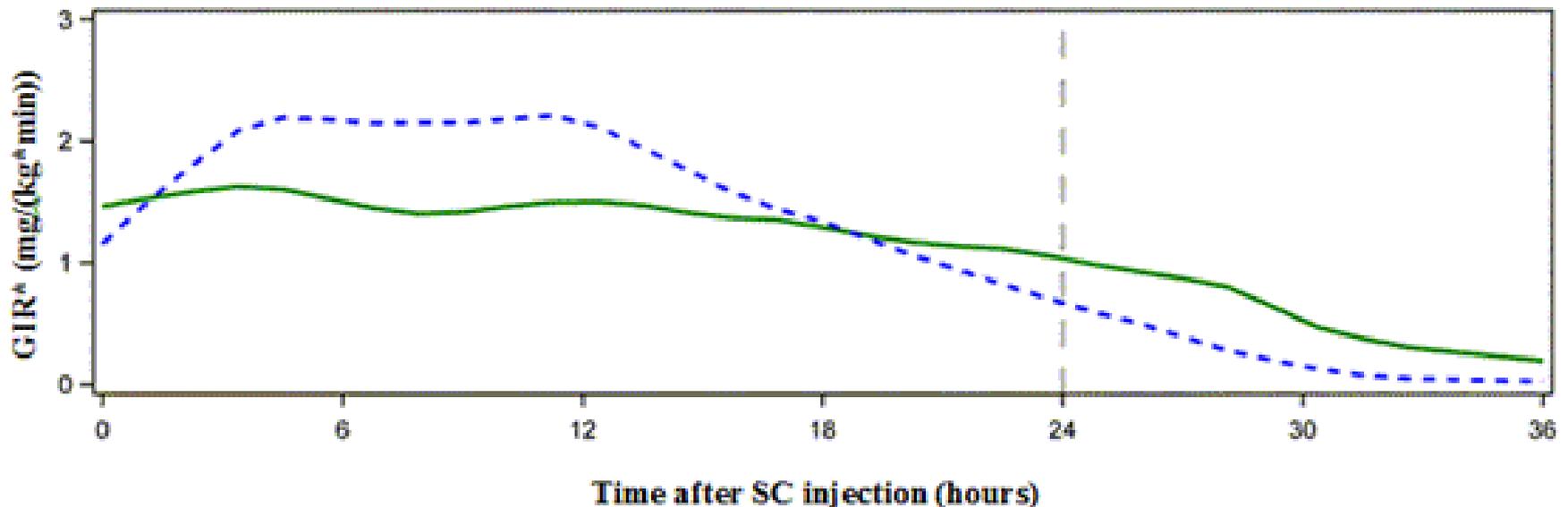
semaine 26



Une plus grande flexibilité du traitement insulinique

# Des insulines à action de plus en plus longue

- Insuline à 300 UI/ml
- Plus stable, moins d'hypoglycémie
- Plus de liberté / à l'heure d'injection

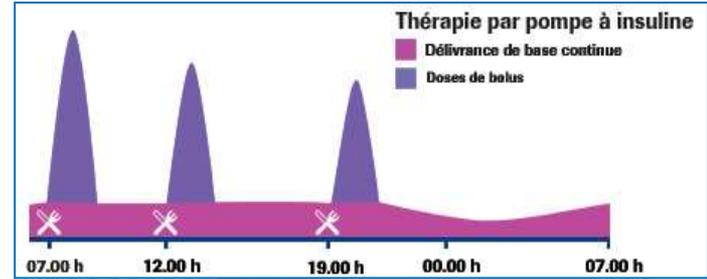
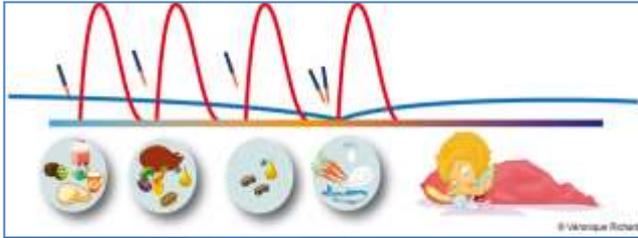


Treatment: — Toujeo 0.4 units/kg      - - - Insulin glargine (100 units/ml) 0.4 units/kg

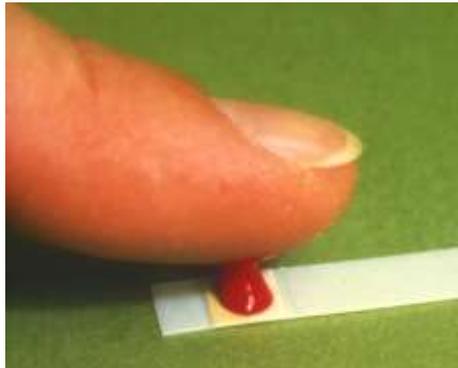


# Evolution technologique

- De l'injection s/c discontinue à continue



- De la mesure discontinue à continue du glucose

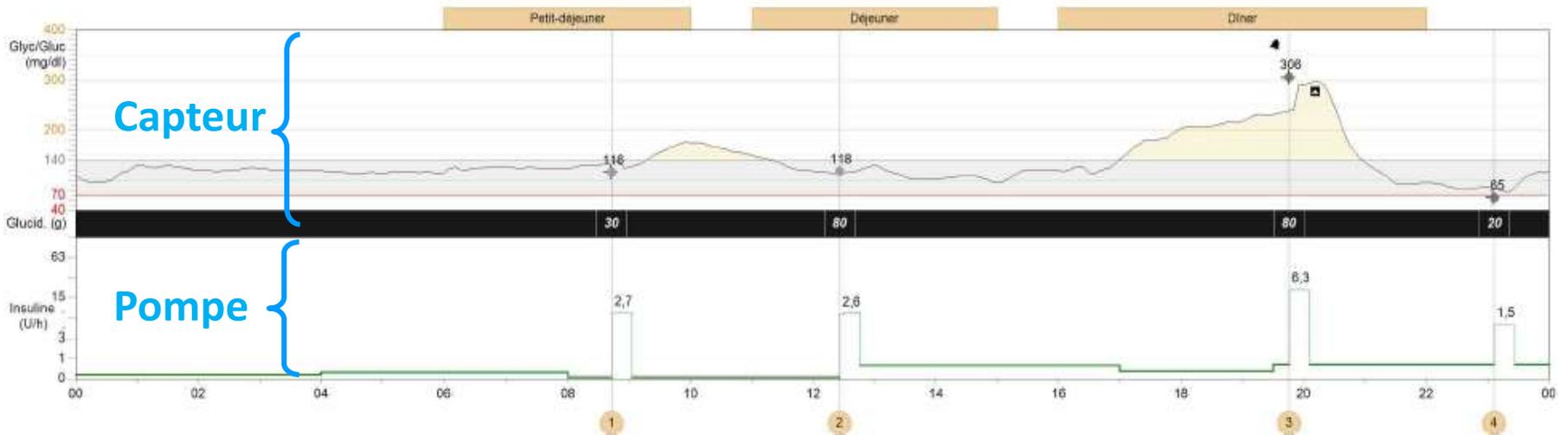


# La mesure continue du glucose couplée à une pompe

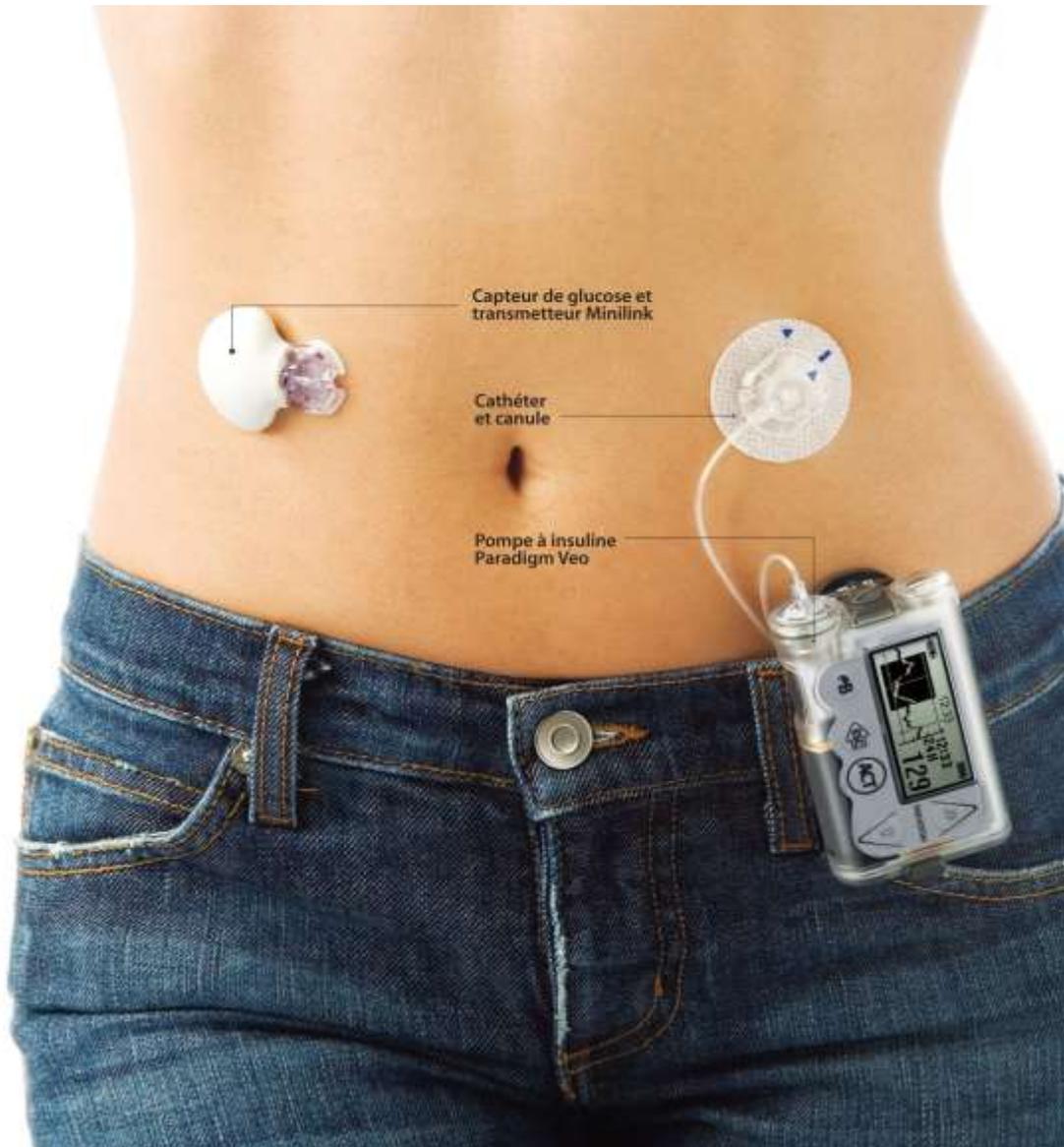
**Paradigm Véo®**  
Medtronic



**Animas VIBE®**  
Dexcom (Novalab)



# La pompe à insuline “intelligente”

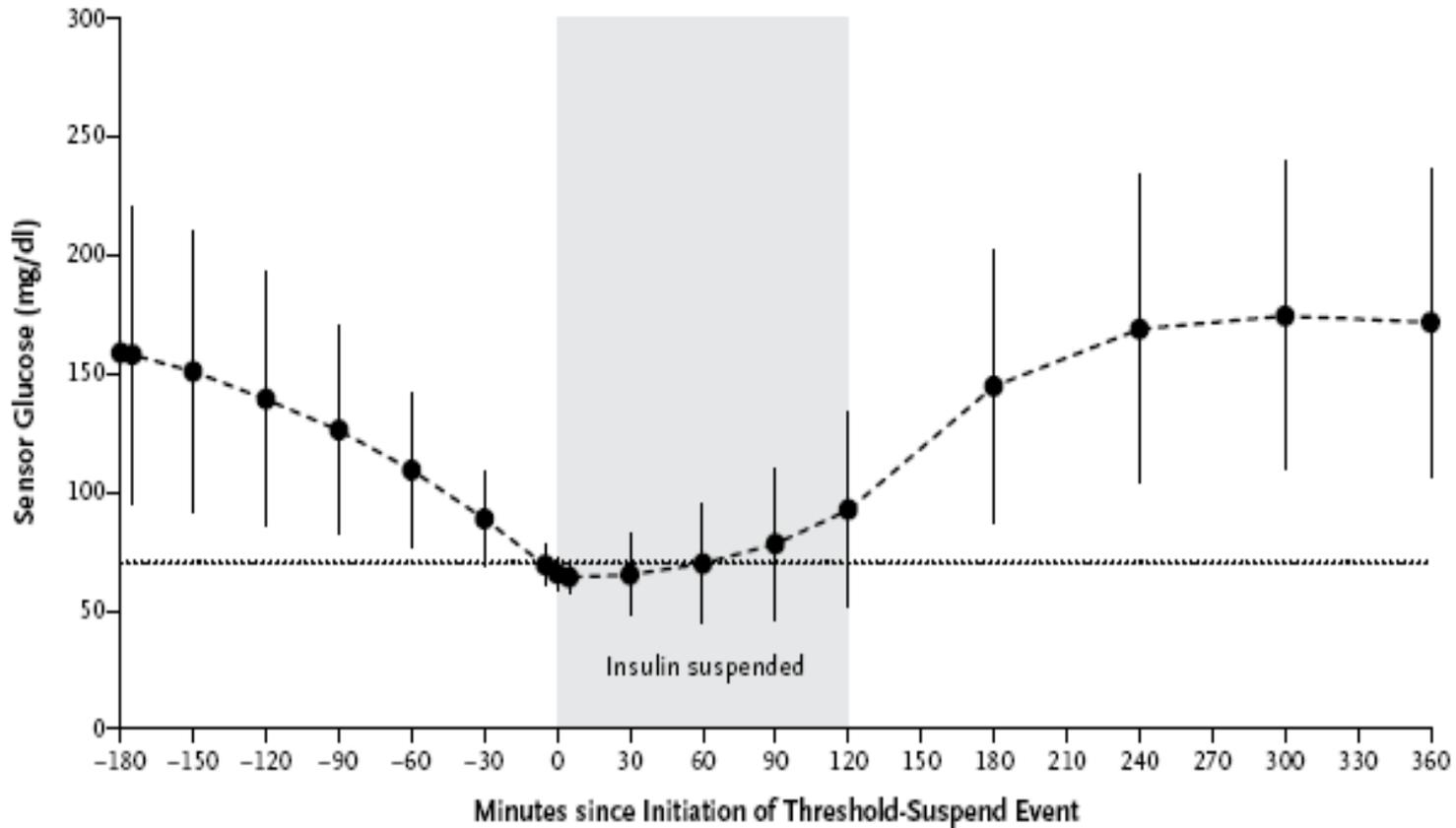


Pompe VEO : seule pompe avec un arrêt hypo Automatique (arrêt de l'injection d'insuline)

Arret hypo = premier pas vers la boucle fermée



# Couplage MCG – pompe externe



**Interruption automatique du débit  
d'insuline à l'hypoglycémie**

# Quand débiter l'insulinothérapie?

- Au stade de diabète
  - Intérêt des analogues d'insuline pour
    - Contrôler l'hyperglycémie post prandiale
    - Limiter les risques d'hypoglycémies
    - Une insulinothérapie « à la carte »
  - Des données cliniques ponctuelles
    - Supériorité de l'insuline/ADO sur le poids
    - L'insulinothérapie améliore l'état nutritionnel au stade de diabète débutant
- Au stade de l'intolérance au glucose?

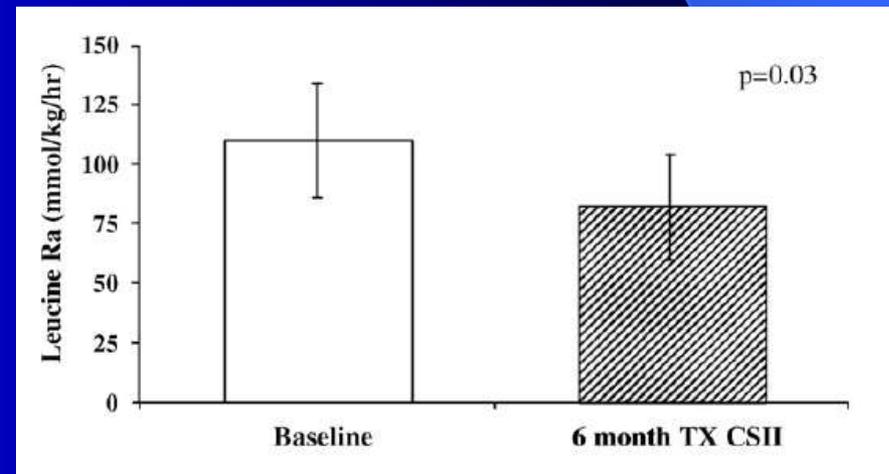
# Supériorité du traitement par pompe versus multi injections d'insuline

- Amélioration de l'équilibre glycémique (9 sujets ,  $27 \pm 4$ ans)

Subject characteristics at baseline and after 6 months of CSII therapy.

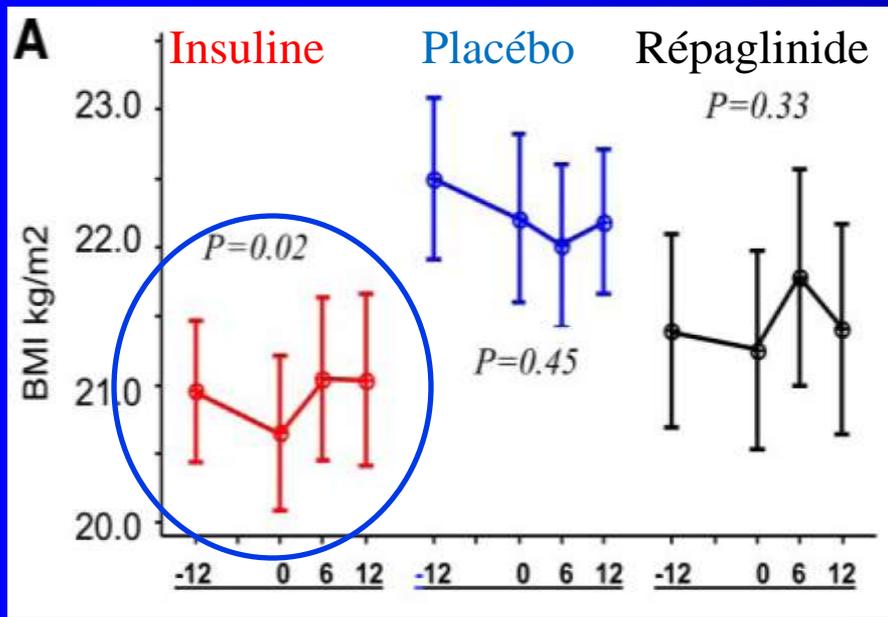
	<u>Weight</u> (kg)	<u>LBM</u> (kg)	<u>HbA1c</u> (%)	<u>FBG</u> (mg/dl)	<u>2 h PP</u> (mg/dl)	<u>Insulin dose</u> (U/kg/day)
Baseline	$55.63 \pm 3.5$	$48.2 \pm 1.5$	$8.2 \pm 1.9$	$141 \pm 41$	$184 \pm 44$	$1.4 \pm 0.5$
CSII	$59.2 \pm 3.3$	$50.6 \pm 1.6$	$7.1 \pm 1.5$	$111 \pm 27$	$158 \pm 32$	$1.6 \pm 0.5$
	$p=0.01$	$p=0.03$	$p=0.05$	$p=0.04$	$p=0.04$	$p=0.04$

- Diminution du catabolisme protéique

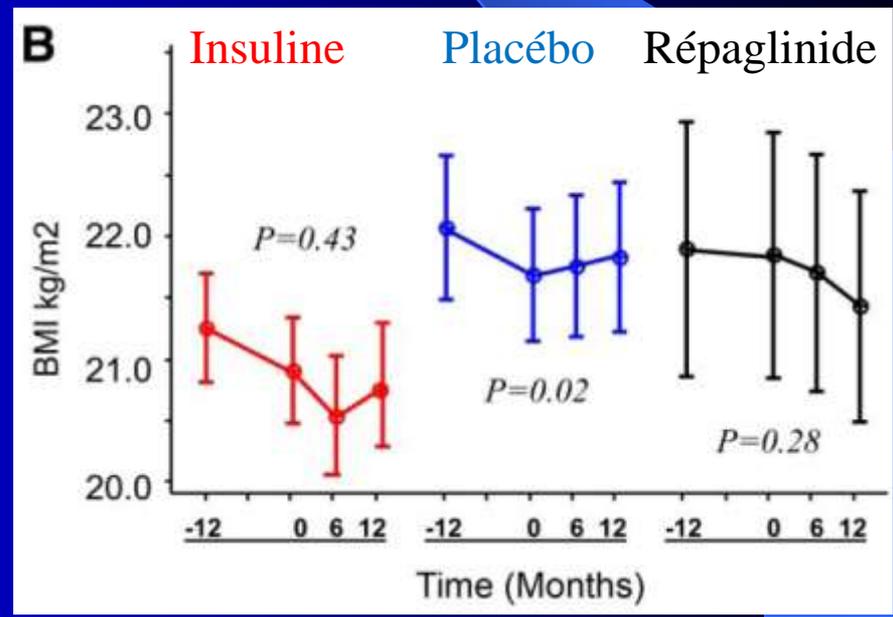


# L'insuline restaure un état nutritionnel satisfaisant chez le diabétique

## DIABETE

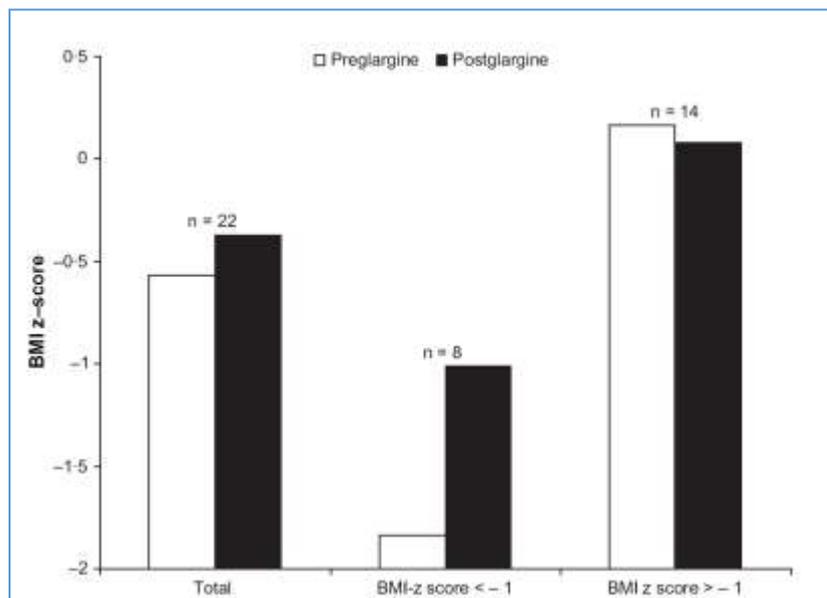


## INTOLERANCE AU GLUCOSE



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

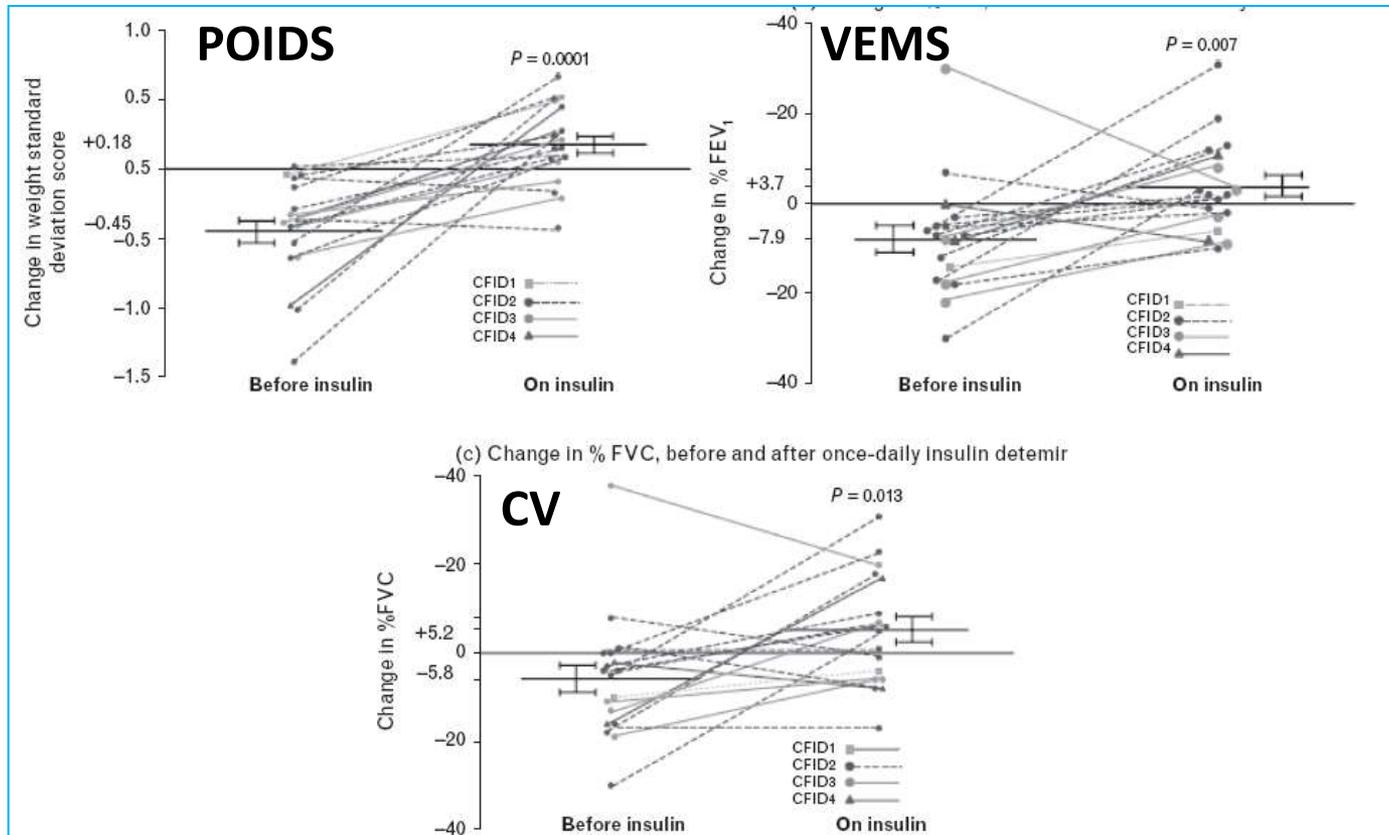
- 22 enfants de 12 $\pm$  4 années
  - 4 AGT-CGM et HGPO Nle
  - 9 intolérants au glucose
  - 9 diabétiques (n=7: FH – et n=2: FH +)
- Glargine: 1 inj s/c par jour à 0,2U/Kg pendant 12 mois



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

# Effet d'une injection d'insuline lente D t mir sur l'état nutritionnel et respiratoire

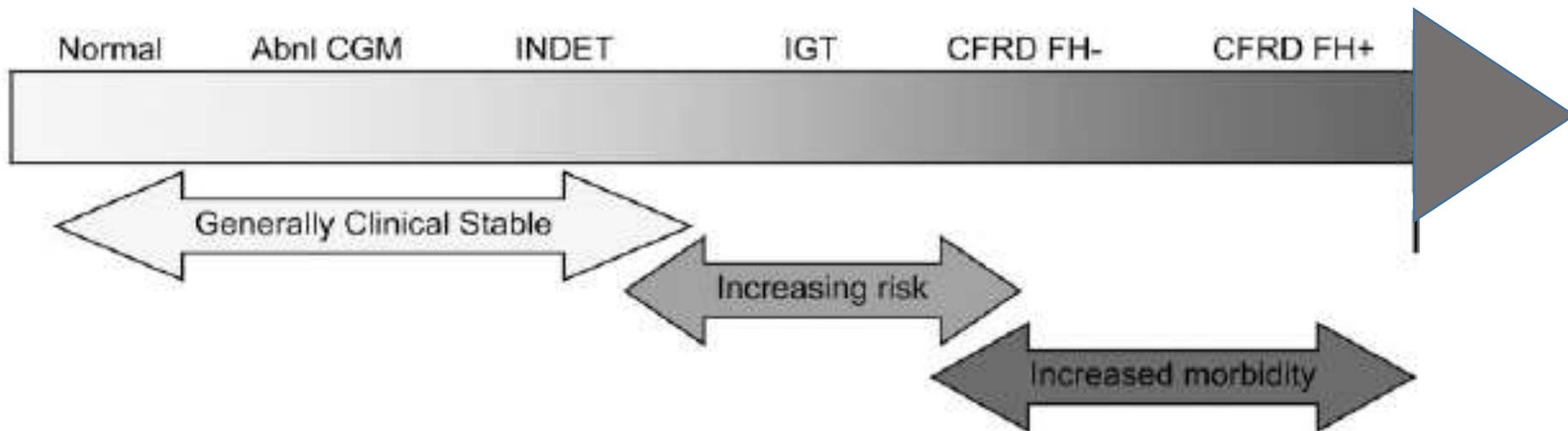
- 18 patients CF: intolérants au glucose (n=12) et diabétiques (n=6)
- suivis 9 mois, 1 injection d'insuline D t mir /j le matin



# Evaluation de la Tolérance Glucidique dans la Mucoviscidose: des avancées technologiques aux différentes étapes

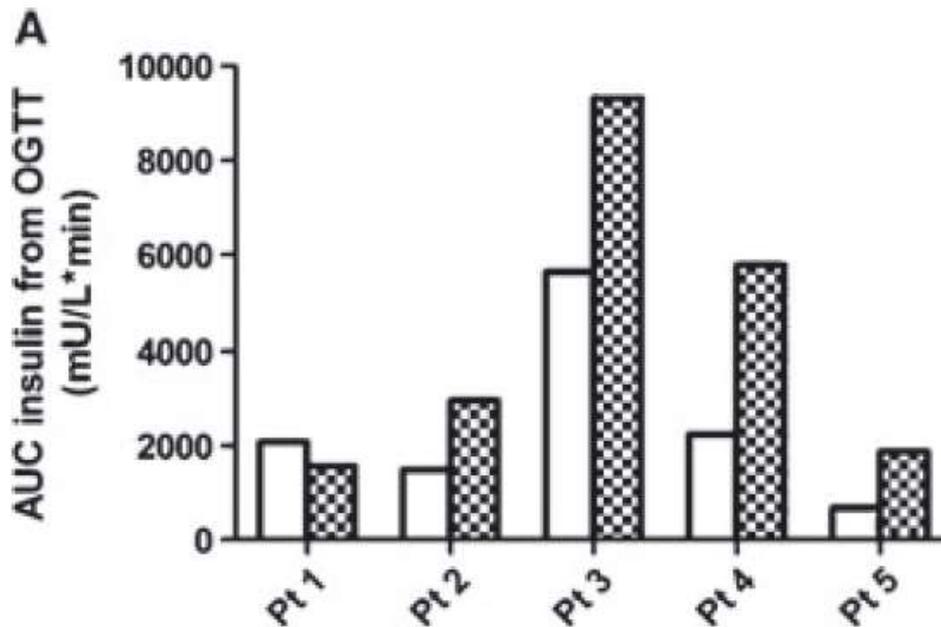
Les modulateurs  
du CFTR

Greffe d'îlots  
pancréatiques



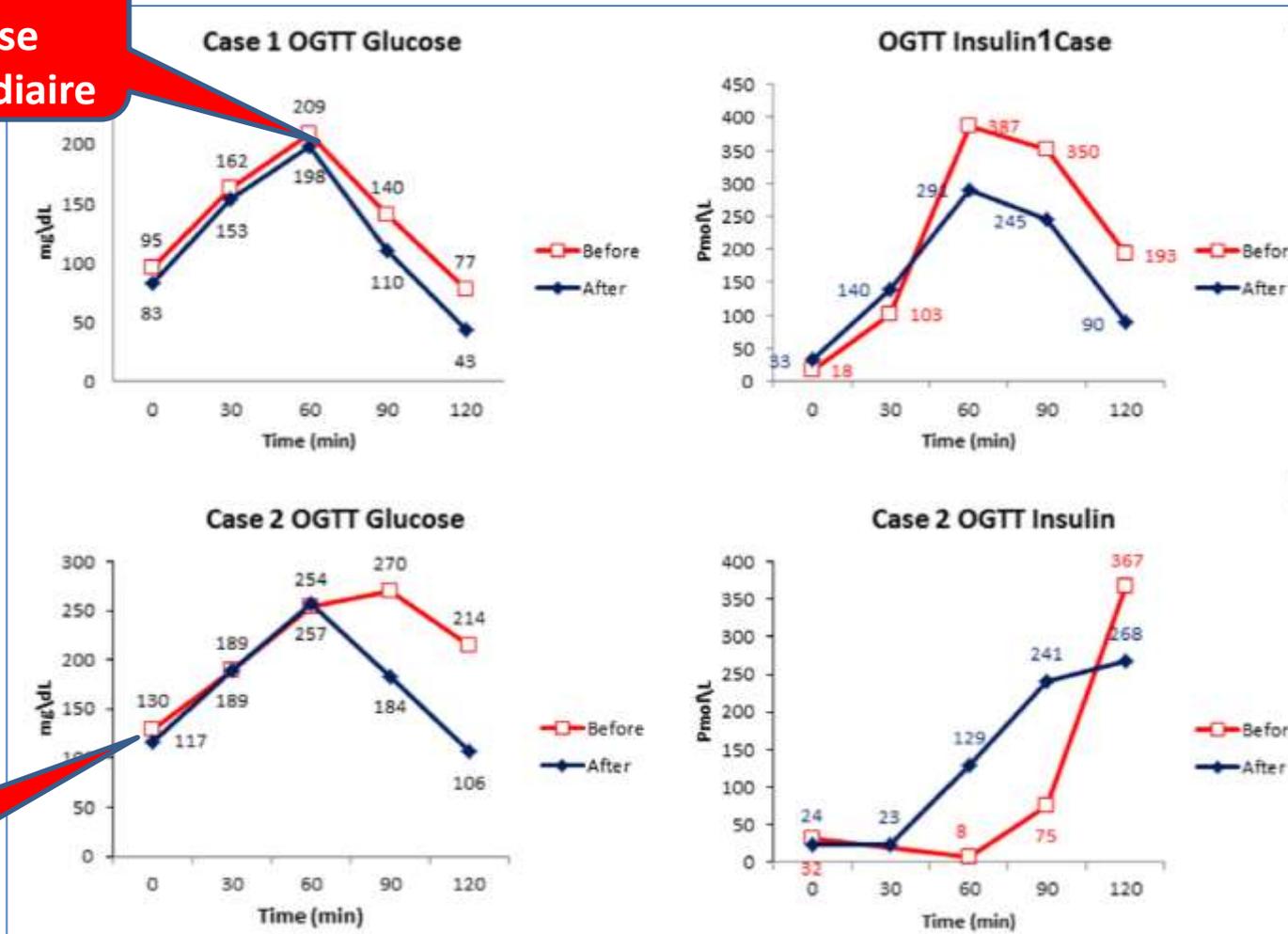
# Restauration de l'insulino sécrétion après 1 mois de traitement par modulateur du CFTR chez les patients selon la tolérance au glucose

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

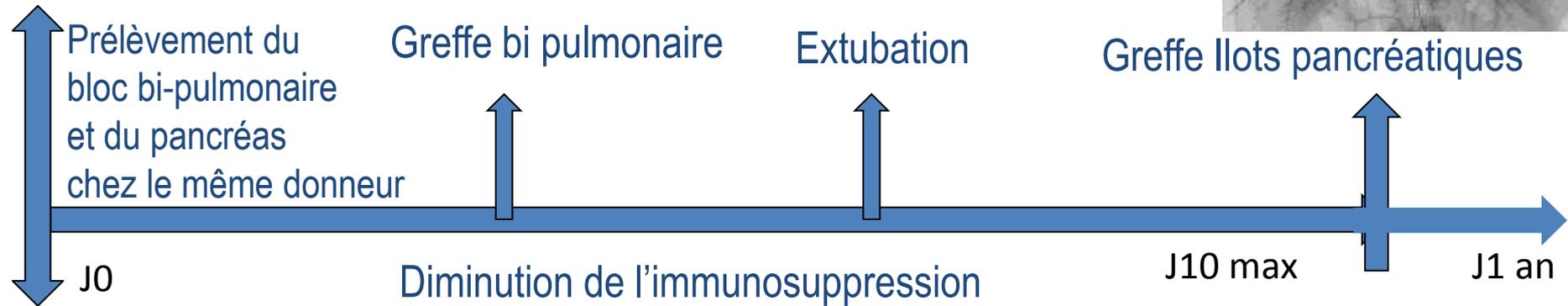
Etude observationnelle des anomalies de la tolérance au glucose  
chez des patients atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la  
mutation delta F508, traités par lumacaftor-Ivacaftor

## GLUCORRECTOR

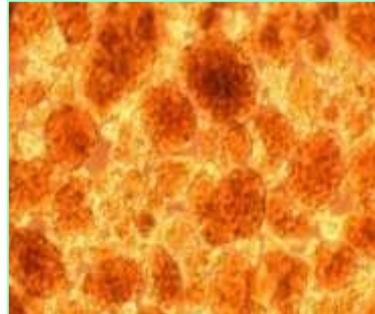
Promoteur: Hôpitaux Universitaires de Strasbourg



# Greffe combinée poumon îlots pancréatiques



Isolement et culture des îlots



> 100 000 îlots



**Immunosuppression:** Basiliximab, corticoïde, Tacrolimus, MMF

# Etude PIM: greffe combinée de Poumon et d'Ilots pancréatiques dans la Mucoviscidose: PHRC # 4720, 2010

**Etude pilote, non contrôlée,  
phase 1-2, multicentrique**

- **Principal:** Evaluer l'efficacité métabolique
- **Secondaire**
  - Evaluer la fonction pulmonaire , la qualité de vie
  - Evaluer la tolérance de cette technique

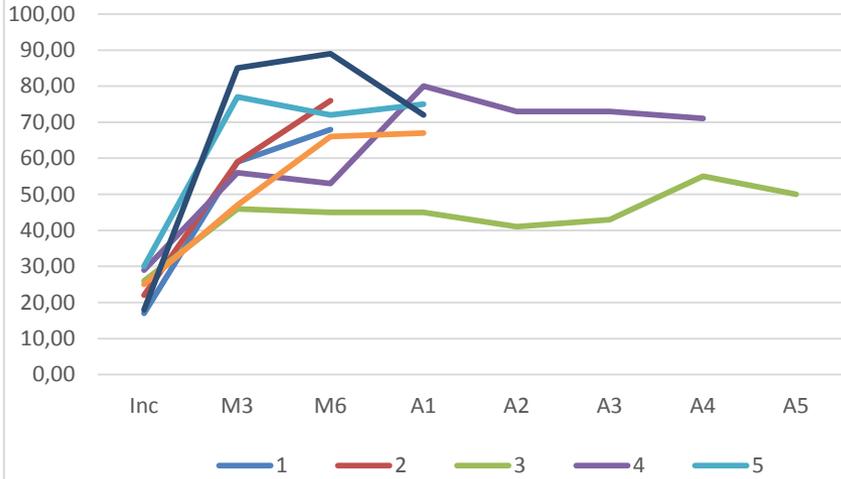


# Caractéristiques des patients à la greffe

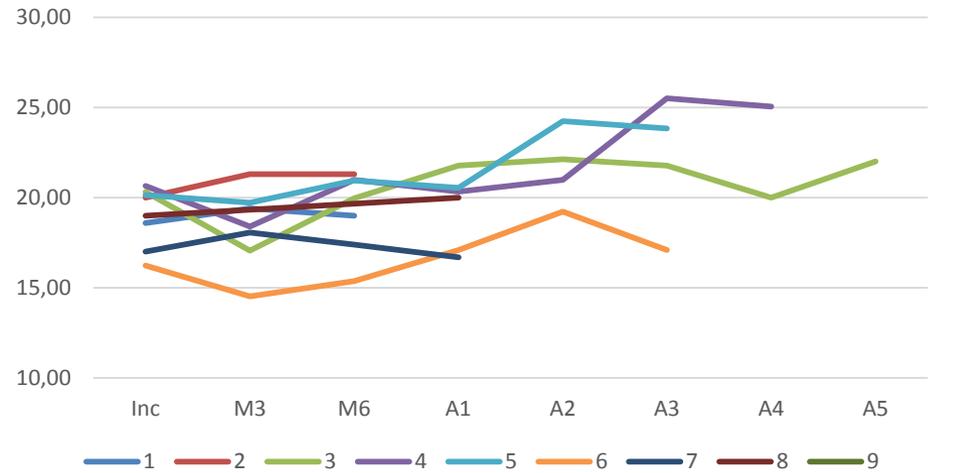
	Greffe poumons-îlots (n=9)
Centre : Strasbourg/Foch	6/3
Sexe (H/F)	3/6
Age (années)	28,3 ± 9,1
Delta F508 homozygote/ autre	7/2
Diabète (années)	11,1 ± 7,2
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	18,2 ± 1,6
VEMS (%)	25,6 ± 4,7
C peptide (μ/L)	0,97 ± 0,59
HbA1c (%)	7,7 ± 1,1
Besoins en insuline (IU/J)	41,5 ± 13,9

# Evaluation respiratoire et métabolique

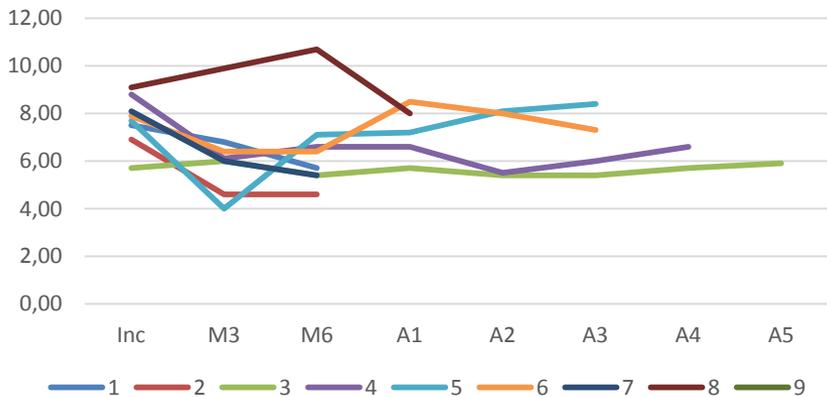
## VEMS (%)



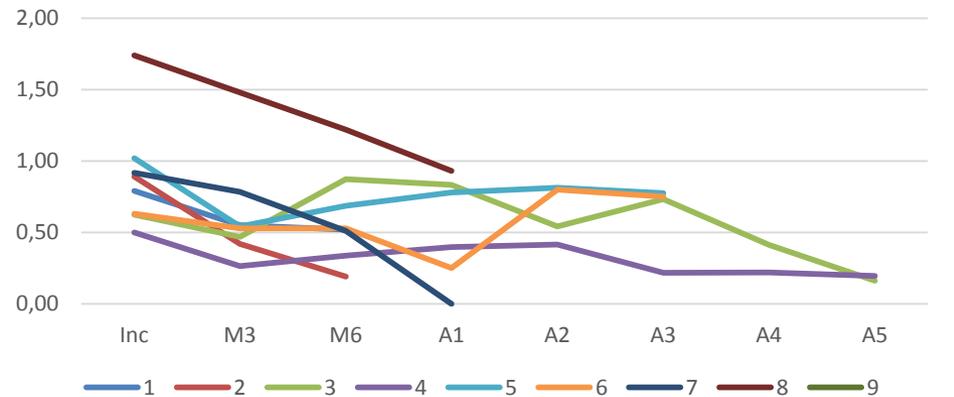
## IMC



## HbA1c

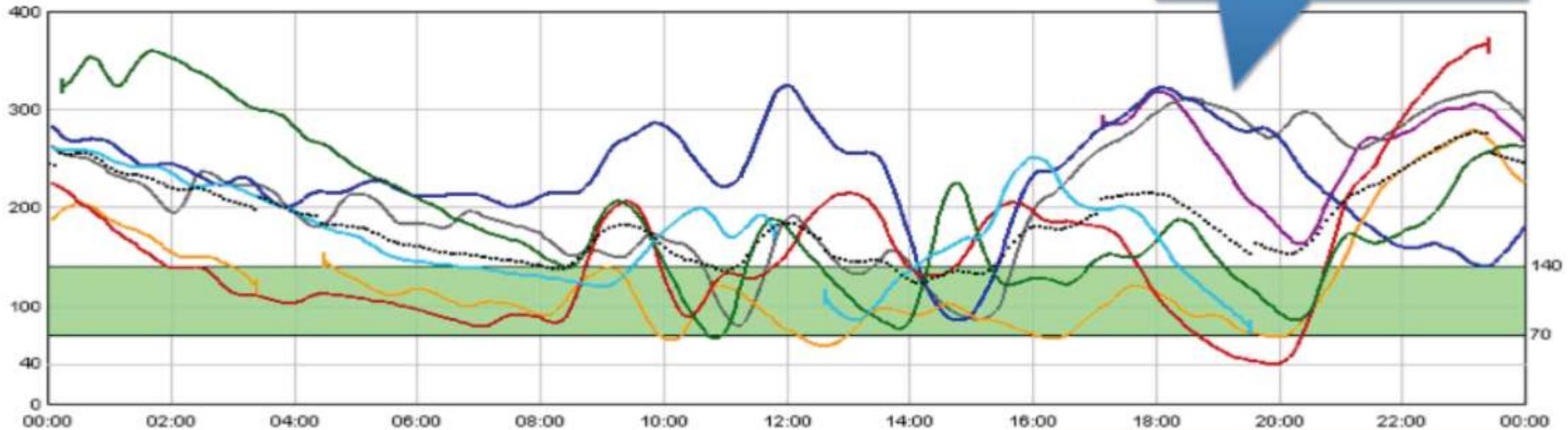


## Insuline: IU/kg/J

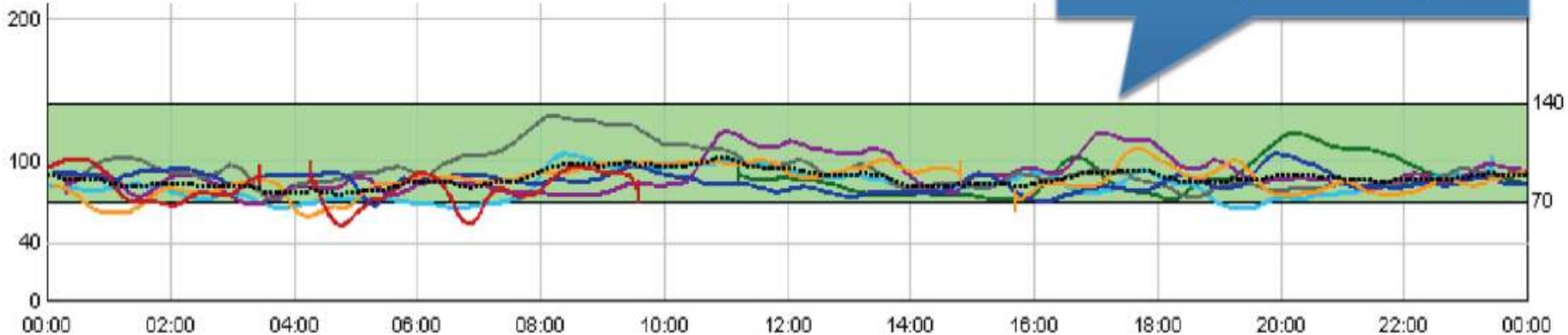


# Continuous glucose monitoring

Before transplantation



6 months after transplantation



# Conclusion

- La prise en charge des anomalies de la tolérance au glucose représente **un enjeu majeur dans la décennie** à venir pour continuer à **améliorer la survie des patients** atteints de mucoviscidose
- Les récents outils en diabétologie et le développement de nouveaux traitements devraient contribuer à **diminuer la contrainte du diabète et faciliter son observance**
- **Des études contrôlées** sont nécessaires pour confirmer les avancées récentes
- L'éducation thérapeutique des patients est au cœur de cette prise en charge et va nécessiter **une implication de plus en plus grande des CRCM au diabète**

**Mercy**

The image features a monochromatic blue landscape with rolling hills and mountains in the background. The foreground is dominated by a dense forest of evergreen trees. Overlaid on this scene is the word "Mercy" in a large, bold, white, 3D sans-serif font. The letters are slightly tilted and cast soft shadows on the terrain below them, giving them a sense of depth and presence within the environment.