



## L'effet de l'ETI (Kaftrio) sur le taux de sucre dans le sang chez les adultes atteints de mucoviscidose

**Auteurs :** Kevin J Scully, MB BCh BAO<sup>a,b</sup>; Peter Marchetti, BA<sup>c</sup>; Gregory S. Sawicki, MD MPH<sup>b,c</sup>; Ahmet Uluer, DO MPH<sup>b,c,d</sup>; Manuela Cernadas, MD<sup>b,c,d</sup>; Rebecca E. Cagnina, MD PhD<sup>b,c,d</sup>; John C. Kennedy, MD MSc<sup>b,c,d</sup>; Melissa S. Putman, MD, MS<sup>a,b,e</sup>

### Affiliations:

<sup>a</sup> Division of Endocrinology, Boston Children's Hospital, Boston, MA

<sup>b</sup> Harvard Medical School, Boston MA

<sup>c</sup> Division of Pulmonary Medicine, Boston Children's Hospital, Boston, MA

<sup>d</sup> Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston MA

<sup>e</sup> Diabetes Research Center, Massachusetts General Hospital, Boston, MA

### Quelle est la problématique de votre recherche ?

L'utilisation de l'elixacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) a été approuvée en 2019. L'ETI améliore la fonction pulmonaire chez les personnes porteuses de la mutation la plus récurrente de la mucoviscidose, F508Del. Mais quel est l'impact de ce médicament sur le taux de glucose (glycémie) dans le sang ? Notre objectif était de rechercher l'effet d'un début de prise d'ETI sur les taux de sucre dans le sang chez les adultes atteints de mucoviscidose.

### Pourquoi est-ce important ?

Maintenant que la prise en charge s'améliore et que les personnes atteintes de mucoviscidose vivent plus longtemps, ces personnes sont plus à risque de développer d'autres problèmes associés à la maladie en dehors des poumons, en particulier le diabète lié à la mucoviscidose, qui entraîne des taux élevés de sucre dans le sang. Le diabète associé à la mucoviscidose a pu être mis en lien avec une détérioration de la fonction pulmonaire, un statut nutritionnel appauvri, et un décès prématuré. De précédentes études évaluant l'impact de plus anciens modulateurs de CFTR (ivacaftor et ivacaftor/lumacaftor) ont débouché sur des résultats mitigés. Si l'ETI améliore les taux de glucose, ceci pourrait alors nous aider à mieux comprendre comment le diabète associé à la mucoviscidose se développe, comment ralentir ou réduire une évolution vers ce diabète, et pourrait aussi nous guider

vers des études futures concernant le développement de nouveaux traitements de ce diabète associé à la mucoviscidose.

### **Quels sont les travaux réalisés ?**

Nous avons utilisé un nouveau type de technologie dans le domaine du diabète qui s'appelle le contrôle glycémique continu (CGC), qui utilise un capteur porté sous la peau qui mesure en continu les taux de sucre (à la place des piqûres au doigt). Nous avons sélectionné 34 adultes atteints de mucoviscidose avant qu'ils n'aient commencé leur traitement avec l'ETI. La moitié de ces personnes avaient un passif de diabète associé à la mucoviscidose, l'autre moitié non. Chaque adulte a porté un capteur CGC pendant 14 jours avant le début de leur prise d'ETI, puis durant 3 à 12 mois suivants le début de leur prise de l'ETI. Nous avons aussi demandé aux participants de nous informer des symptômes d'hypoglycémie, et avons enregistré leur taille, poids et fonction pulmonaire les plus récents.

### **Quels sont les résultats ?**

Quand nous avons comparé les résultats CGC d'avant et après la prise d'ETI, nous avons constaté que les participants avaient des améliorations notables sur plusieurs mesures importantes, y compris la glycémie moyenne, l'écart-type (la fluctuation des taux de glucose), le pourcentage de temps durant lequel le glucose était à un niveau élevé (supérieur à 200mg/dL) et le pourcentage de temps durant lequel le glucose était dans le niveau objectif (70-180 mg/dL). Les participants n'ont pas eu d'augmentation de la fréquence des hypoglycémies, que ce soit sur les mesures CGC ou signalées par la présence de symptômes. Les améliorations ont été plus notables chez les personnes qui avaient un diabète associé à la mucoviscidose, mais elles ont été aussi vues chez les personnes qui n'avaient pas de diabète associé à la mucoviscidose.

### **Que cela signifie-t-il et pourquoi faut-il rester prudent ?**

Il s'agit de la première étude prospective concernant l'impact de l'ETI sur la glycémie chez les adultes atteints de mucoviscidose. Nos résultats aideront les patients et leurs soignants à anticiper les modifications de la glycémie au début de leur prise d'ETI. Ces résultats mettent aussi en lumière la promesse d'une possibilité que l'ETI puisse améliorer les anomalies glycémiques et potentiellement retarder le développement du diabète associé à la mucoviscidose, surtout si l'utilisation de l'ETI est approuvée chez les enfants.

En raison de l'impact du COVID-19 sur les visites en présentiel, seuls 23 patients ont participé à cette étude. Celle-ci est donc relativement petite et concerne des patients provenant d'une seule région

géographique. Si les patients avaient porté le CGC durant toute la période de l'étude, nous aurions probablement collecté beaucoup plus de données pour cette analyse.

### **Quelles sont les perspectives ?**

D'autres études seront nécessaires pour nous permettre de mieux comprendre l'origine de l'amélioration de la glycémie par l'ETI, et si ces modifications de la glycémie auront des effets au long terme sur le développement ou la sévérité du diabète chez les personnes atteintes de mucoviscidose.