

## **Effet d'Orkambi® sur le métabolisme du glucose et la sécrétion d'insuline chez des patients atteints de mucoviscidose homozygotes F508del**

### **Auteurs :**

Jan C. Thomassen<sup>1,2</sup>, Matthias I. Mueller<sup>1</sup>, Miguel A. Alejandre Alcazar<sup>1,2</sup>, Ernst Rietschel<sup>1</sup> and Silke van Koningsbruggen-Rietschel<sup>1</sup>

### **Affiliations :**

<sup>1</sup>CF Center, Children's Hospital, Faculty of Medicine, University of Cologne, Germany

<sup>2</sup>Translational Experimental Pediatrics/Experimental Pulmonology, Children's Hospital, Faculty of Medicine, University of Cologne, Germany

### **Quelle est la problématique de votre recherche ?**

Notre étude a été menée chez des patients atteints de mucoviscidose ayant deux copies de la mutation F508del du gène CFTR et traités par Lumacaftor / Ivacaftor (Orkambi®). Nous avons examiné l'effet d'Orkambi® sur le métabolisme du sucre dans le sang (i.e glucose) et la sécrétion d'insuline chez ces patients.

### **Pourquoi est-ce important ?**

Avec l'augmentation de l'espérance de vie et l'amélioration continue des thérapies, le risque de maladies secondaires à la mucoviscidose augmente. Le diabète représente l'une des complications les plus fréquentes de la mucoviscidose. Environ 20% des adolescents et 40-50% des adultes atteints de mucoviscidose développent un diabète. Le diabète secondaire à la mucoviscidose est associé à une diminution de la fonction pulmonaire, à une détérioration de l'état nutritionnel et à une augmentation du taux de mortalité. Des études récentes ont étudié l'influence du CFTR sur le métabolisme du glucose et la sécrétion d'insuline dans la mucoviscidose, mais on ne sait toujours pas si les nouvelles thérapies, telles que Orkambi®, ont un impact positif sur le fonctionnement du pancréas (où l'insuline est produite) voir même si elles ne pourraient pas empêcher le développement du diabète.

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

Nous avons étudié l'effet du traitement par Orkambi® sur le métabolisme du glucose et la sécrétion aiguë d'insuline chez cinq patients atteints d'insuffisance pancréatique en utilisant un test de tolérance au glucose par voie orale et par voie intraveineuse. Ces tests ont été réalisés avant et après 6-8 semaines de traitement par Orkambi®. Nous avons également déterminé l'indice de masse corporelle (IMC) et le taux de chlorure dans la sueur avant et pendant le traitement.

### **Quels sont les résultats ?**

Après un traitement par Orkambi®, les taux de glucose sur deux heures se sont améliorés chez trois patients, mais se sont aggravés chez deux patients lors du test de tolérance au glucose par voie orale. La sécrétion aiguë d'insuline s'est améliorée chez deux patients et s'est aggravée chez trois patients. Tous les patients ont présenté une augmentation du poids corporel (moyenne : +1,48 kg) et de l'IMC (moyenne : +2,7%) sous traitement. Il n'y avait pas de corrélation entre la variation de l'IMC, la glycémie et la réponse à l'insuline. Après 6-8 semaines de traitement, le taux de chlorure dans la sueur a montré des changements individuels avec une amélioration chez 4 patients sur 5.

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

L'étude n'a pas pu montrer un effet cohérent du traitement par Orkambi® sur la tolérance au glucose et la sécrétion d'insuline dans ce petit groupe de patients. Les résultats suggèrent que l'effet d'Orkambi® sur le métabolisme du glucose pourrait différer entre différents individus. Les limites de cette étude sont le petit nombre de patients inclus et la courte durée du suivi, donc des études plus larges avec une période de suivi plus longue pourraient générer des résultats plus complets et mener à des conclusions alternatives.

## Quelles sont les perspectives ?

Des études plus importantes examinant le métabolisme du glucose sont nécessaires pour étudier l'influence des modulateurs CFTR sur le métabolisme du glucose et pour tester si les nouveaux traitements pourraient éventuellement empêcher le développement du diabète.

