

1. Introduction

Les modulateurs des canaux CFTR ont démontré leur effet bénéfique sur la fonction respiratoire et le statut nutritionnel des patients atteints de mucoviscidose. L'effet sur l'équilibre glycémique des diabétiques reste cependant ambigu.

2. Objectifs

Etat des lieux et évaluation des besoins en insuline (U/kg/j) quelques mois après l'initiation d'une combinaison de modulateurs du canal CFTR.

3. Matériel et méthodes

Etude rétrospective et monocentrique menée auprès de 14 patients atteints d'un diabète secondaire à la mucoviscidose pour évaluer l'effet d'une double ou triple combinaison de modulateurs du canal CFTR (un potentiateur avec au minimum un correcteur (ivacaftor + tezacaftor ± elexacaftor) sur la dose quotidienne d'insuline (U/kg/J) et sur l'équilibre glycémique.

4. Résultats

Table 1 :
L'ivacaftor seul a montré une amélioration de l'équilibre glycémique dans plusieurs petites études. La combinaison ivacaftor et lumacaftor semble avoir un impact mitigé sur l'homéostasie glucidique. Il n'existe pas de données concernant la combinaison ivacaftor et tezacaftor. La triple combinaison montre des effets bénéfiques sur le métabolisme glucidique.

Table 2 :
14 patients (36 ± 10,5 ans, 3F/11H) ont été inclus (12 sous double et 2 sous triple combinaison). Tous étaient homozygotes pour la mutation ΔF508 et traités par insuline dans le cadre d'un diabète diagnostiqué 16,4 ± 10,3 ans plus tôt. Après 5,1 ± 1,9 mois de traitement par modulateurs du canal CFTR, la dose quotidienne d'insuline a baissé de 0,85 ± 0,35 à 0,73 ± 0,35 U/kg/jour ($p=0,004$). La dose totale d'insuline est passée de 49,5 ± 18,1 à 44,5 ± 19,2 U/jour ($p=0,071$). L'IMC est passé de 21,3 ± 1,4 à 22,4 ± 1,6 kg/m² ($p=0,001$) et le poids de 60,4 ± 9,3 à 63,3 ± 9,3 kg ($p<0,001$). L'HbA_{1c} s'est améliorée de 7,1 ± 1,1 à 6,8 ± 0,9 % ($p=0,005$).

5. Discussion

Les modulateurs du canal CFTR améliorent les paramètres métaboliques. Parallèlement à un gain pondéral, nous avons observé une diminution des besoins en insuline et un meilleur équilibre glycémique en moyenne 5 mois après le début du traitement. Les mécanismes avancés pour expliquer cet effet sont multiples : i) diminution de l'inflammation intra-insulaire induisant une probable meilleure fonction β. ii) diminution de l'état inflammatoire systémique améliorant l'insulinorésistance. iii) amélioration du poids, et possiblement de la masse musculaire, contribuant à une meilleure glucotolérance. iv) l'implication directe du canal CFTR dans l'insulinosécrétion reste débattue.

Les auteurs déclarent aucun conflit d'intérêt

TABLE 1. EFFET DES MODULATEURS DU CANAL CFTR SUR LE MÉTABOLISME GLUCIDIQUE: REVUE DE LA LITTÉRATURE

Auteurs	Design de l'étude	Modulateur(s)	Outcomes
Bellin 2013	Etude pilote, 5 patients, 5-62a, 1m FU, ? /G551D	IVA	Amélioration de l'HGPO (4/5)
Hayes 2014	Case report, 25 a, glargine 20 unités/j, 13m FU, fdel508/G551D	IVA	Normalisation de l'HGPO et HbA1c
Dagan 2017	8 patients, 21 ± 10a, 1a FU, ?/S549R	IVA	Amélioration de l'HGPO (5/8)
Bessonova 2018	Etude longitudinale observationnelle, EU: 7456 patients et GBR: 2480 patients. 2/3a FU, a.m. une mutation de classes 3-4	IVA	EU: prevalence du diabète: 30.4 vs 39.5% ($p<0.0001$) GBR: 20.7 vs 29.1 ($p<0.0007$)
Thomassen 2018	5 patients, 6-8s FU, fdel508/fdel508	LUMA/IVA	Amélioration de l'HGPO (3/5)
Li 2018	9 patients, 29s FU	LUMA/IVA	Dégradation de l'HbA1c et pas de différence à l'HGPO et la LCG
Kelly 2019	12 patients, NGT and AGT, 4m FU, a.m. une mutation de classes 3-4	IVA	Normalisation de la tolérance glucidique chez 1 patient. Amélioration de la secretion en insuline chez les autres (test à l'arginine).
Volkova 2020	Etude longitudinale observationnelle; EU: 2509 patients et GB: 2480 patients. 5a FU, a.m. une mutation de classes 3-4	IVA	Régression de la prévalence du diabète
Moheet 2020	39 patients, 1a FU, fdel508/fdel508	LUMA/IVA	Pas de changement dans l'HGPO
Misgault 2020	40 patients, AGT, 1a FU, fdel50/fdel508	LUMA/IVA	Amélioration de l'HGPO ($p<0.0001$)
Colombo 2021	Etude rétrospective, 13 patients, 1a FU, fdel508/fdel508	LUMA/IVA	Pas de changement dans l'HGPO
Gaines 2021	Etude rétrospective, 14 patients	IVA ou combinaison	Arrêt de l'insuline dans 1/3 des patients
Scully 2022	Etude prospective, observationnelle, 34 patients, avec et sans diabète, LCG, 3-12m FU, a.m. un mutation fdel508	ELE/TEZA/IVA	Amélioration des données de LCG
Korten 2022	Etude observationnelle, 16 patients	ELE/TEZA/IVA	Amélioration de l'HGPO ($p=0.02$)

Abréviations: LUMA, lumacaftor; IVA, ivacaftor; ELE, elexacaftor; TEZA, tezacaftor; vs, versus; AGT, tolérance glucidique anormale; HGPO, épreuve d'hyperglycémie provoquée orale; a, ans; m, mois; s, semaines; FU, follow-up; a.m., au moins; LCG, lecture continue de la glycémie.

TABLE 2. MODIFICATIONS DES PARAMÈTRES MÉTABOLIQUES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN DIABÈTE SECONDAIRE À LA MUCOVISCIDOSE APRÈS INSTAURATION D'UNE COMBINAISON DE MODULATEURS DU CANAL CFTR

	Avant l'instauration (n=14) *	Après l'instauration (n=14) **	p value
Poids	60.4 ± 9.3	63.3 ± 9.3	<0.001
IMC	21.3 ± 1.4	22.4 ± 1.6	<0.001
Besoins en insuline (U/kg/j)	0.85 ± 0.4	0.73 ± 0.3	0.004
HbA1c	7.2 ± 1.1	6.8 ± 0.9	0.005

*Symkevi IVA/TEZA: 12 patients; Trikafta IVA/TEZA/ELEXA: 2 patients.

**Période d'observation moyenne: 5.1 ± 1.9 mois.

Abréviations: j, jour; m, mois; IMC, indice de masse corporelle; U, unité.

Les résultats sont présentés en moyenne ± DS; p: significativité statistique (<0.05 considéré comme statistiquement significatif).

Distribution non normale montrée par un test de Shapiro-Wilk et test non paramétrique de Wilcoxon réalisés.

6. Conclusion

Les traitements modulateurs combinés semblent diminuer les besoins en insuline et améliorer l'équilibre glycémique des patients atteints d'un diabète secondaire à la mucoviscidose. Les raisons de cette amélioration ne sont pas encore entièrement élucidées

7. Bibliographie

- Hart NJ, Aramandla R, Poffenberger G, et al. Cystic fibrosis-related diabetes is caused by islet loss and inflammation. *JCI insight*. 2018;3(8). doi:10.1172/jci.insight.98240
- Scully KJ, Marchetti P, Sawicki GS, et al. The effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21(2):258-263. doi:10.1016/j.jcf.2021.09.001
- Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1940-1948. doi:10.1016/S0140-6736(19)32597-8
- Guimbellot JS, Baines A, Paynter A, et al. Long term clinical effectiveness of ivacaftor in people with the G551D CFTR mutation. *J Cyst Fibros*. 2021;20(2):213-219. doi:10.1016/j.jcf.2020.11.008