

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE

Année 2006

N°132

THESE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Amélie Ducet Boiffard

né(e) le 16 février 1978 à Quessy (Aisne)

Présentée et soutenue publiquement le 17 Octobre 2006

Diabète de la Mucoviscidose

Président : Monsieur le Professeur Charbonnel

Directeur de thèse : Madame le Docteur Chaillous

PLAN

ABREVIATIONS	4
I. INTRODUCTION	5
II. DONNEES DE LA LITTERATURE	7
1. Epidémiologie	7
2. Physiopathologie du diabète de la mucoviscidose	8
2.1. Physiopathologie de la mucoviscidose : la protéine CFTR.....	8
2.2. Physiopathologie du diabète secondaire à la mucoviscidose	10
3. Facteurs prédisposant	18
3.1. Facteurs de risque	18
3.2. Infections pulmonaires	20
4. Diagnostic du diabète secondaire à la mucoviscidose et trouble de la tolérance au glucose.	25
4.1. Méthodes classiques, sensibilité.....	25
4.2. Hyperglycémie provoquée orale (HGPO) et différents types de CFRD.....	26
4.3. Hémoglobine glycosylée	28
4.4. Tests combinés	30
4.5. Conférence de consensus de novembre 2002.....	30
5. Conséquences cliniques des troubles du métabolisme glucidique.	31
5.1. Morbi mortalité	31
5.2. Fonction pulmonaire	32
5.3. Etat nutritionnel.....	35
5.4. Conséquences de l'intolérance au glucose et dégradation avant le diagnostic de diabète.....	36
5.5. Complications du diabète	36
6. Prise en charge thérapeutique	38
6.1. Objectifs	38
6.2. Diététique	38
6.3. Insulinothérapie	40
6.4. Anti diabétiques oraux (ADO)	43
6.5. Surveillance et éducation	45
III. OBJECTIFS DE L'ETUDE	47
IV. MATERIEL ET METHODES	49
V. RESULTATS	55
1. Epidémiologie	55
1.1. Epidémiologie pour les adultes diabétiques	56
1.2. Epidémiologie pour les adultes intolérants au glucose	57
1.3. Epidémiologie des enfants diabétiques	58
2. Etat général des patients selon leur statut glucidique	60
2.1. Les adultes diabétiques.....	60
2.2. Les adultes intolérants au glucose.....	62
2.3. Les enfants diabétiques	64
3. A la recherche de facteurs déclenchant : évolution dans les deux ans précédent le diagnostic	66
3.1. Dans l'année précédant le diagnostic	66
3.2. Dans la pénultième année précédant le diagnostic.....	71
4. Prise en charge thérapeutique	76

4.1. Suivi	76
4.2. Traitement	77
V. DISCUSSION	79
Conclusion	86
VI. BIBLIOGRAPHIE	87

ABREVIATIONS

Intolérants Glc = intolérants au glucose

508/508 = homozygotes pour la mutation delta F 508

508/ ? = hétérozygotes pour la mutation delta F 508

?/ ? = non porteur de la mutation delta F 508

HTP = hypertension portale, IHC = insuffisance hépato cellulaire

DS = évaluation de la taille et du poids en déviation standard

Variation = gain de taille ou de poids en déviation standard (enfant) ou en mètre/kilogramme (adulte)

ET = écart type, pour juger de la fluctuation des paramètres auxologiques ou de la régularité de la croissance.

Hb = hémoglobine,

RBP = rétinol binding protein,

Vit = vitamine,

Suppl calorique = supplémentation calorique (aliments enrichis ou nutrition entérale),

Suppl vit = supplémentation vitaminique,

Nb cure ABQ = nombre de cure d'antibiotiques annuel,

ABQ continu = antibiothérapie continue,

Ttt fond = traitement de fond,

Portage infect = portage de germes infectieux,

Staph auréus = staphylocoque auréus,

H.influenzae = haemophilus influenzae,

St.maltophilia = stenotrophomonas maltophilia,

B.cepacia = burkholderia cepacia

I.

INTRODUCTION

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies autosomiques récessives.

Elle expose à des atteintes multiples, au premier rang desquelles un retentissement pulmonaire, mais également pancréatique, comme le signe son nom anglo saxon : Fibrose Kystique du Pancréas

Le pronostic, lié aux complications respiratoires, était jusqu'aux années soixante dix très médiocre.

Du fait d'une prise en charge de meilleure qualité, à un diagnostic plus précoce et un suivi adapté dans des centres de référence, la survie s'améliore, et expose d'autant ces sujets à des complications plus tardives de cette maladie.

Ainsi, depuis 1985 on décrit des troubles du métabolisme glucidique, diabète et intolérance au glucose chez ces patients, d'autant plus fréquents qu'ils avancent en âge.

Ces troubles ont été d'abord ignorés, car se développant chez des sujets souvent âgés au vu de l'évolution de leur maladie et donc au pronostic vital limité. De plus une symptomatologie propre au diabète se confond avec l'évolution de la mucoviscidose, et les troubles métaboliques non dépistés restaient méconnus.

Désormais, cette population a un meilleur pronostic en terme de mortalité et de morbidité même aux âges où le diabète devient fréquent.

Les questions posées sont celle du retentissement du diabète et de l'intolérance au glucose sur la santé du patient mucoviscidosique, des facteurs de risque de leur développement, des moyens de diagnostic qui sont proposés et du traitement à proposer – entre dégradation de la qualité de vie par des règles hygiéno diététiques supplémentaires et amélioration inconnue du retentissement imputé aux troubles métaboliques.

Nous exposons les données de la littérature qui ne nous semblent pas homogènes, il n'y a pas de réponse claire quant aux risques encourus par les

mucoviscidosiques diabétiques, encore moins de consensus pour leur prise en charge.

Nous avons voulu observer dans la population de mucoviscidosiques suivis au centre hospitalier et universitaire de Nantes les différences observées entre les dysmétaboliques et les autres.

II.

DONNEES DE LA LITTERATURE

1. Epidémiologie

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies autosomiques récessives graves en Europe. En effet une personne sur 25 est hétérozygote, alors qu'un enfant sur 2500 est touché à la naissance.

La fréquence du diabète de la mucoviscidose (CFRD pour Cystic Fibrosis Related Diabetes) est âge dépendant. Quasi inexistant avant l'âge de 10 ans, il touche 13% des sujets à 20 ans, 50% à 30 ans.¹

Ceci explique donc qu'en 1990, alors que la moyenne de survie était de 19-21 ans, peu de sujets devenaient diabétiques. L'espérance de vie des malades augmente chaque année.

Tout âge confondu, la fréquence du CFRD était de 4,9% en 1995 en Europe², de 9,5% en 2001 en France³, de 12% en 2003 aux Etats Unis et Canada⁴. L'incidence moyenne était de 5% en 2001.

Une étude a reporté que 75% des plus de 25 ans avaient des troubles de la tolérance au glucose.

Certains avancent également que les femmes sont plus touchées par le CFRD (17% contre 12% alors que le sexe ratio de la mucoviscidose est de 1)⁵.

Au contraire il épargne les suffisants pancréatiques.

2. Physiopathologie du diabète de la mucoviscidose

2.1. Physiopathologie de la mucoviscidose : la protéine CFTR

Le gène a été identifié en 1985 impliqué se situe sur le bras long du chromosome 7 (7q31) et comprend 230 kilobases. Plus de 900 altérations sont décrites, la plus fréquente (présente chez 60 à 80% des patients en France) est la délétion Delta F508, correspondant à la délétion des trois paires de base codant pour la phénylalanine en position 508.

Ce gène code pour la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), composée de 140 acides aminés. Il s'agit d'un canal ionique pour le passage des ions chlorures, impliqué dans de nombreuses fonctions.

Cette protéine est pratiquement ubiquitaire, on la retrouve dans l'épithélium bronchique, les glandes sudoripares, les glandes salivaires, la vésicule biliaire, l'intestin, le tractus génital, ... et le pancréas.

Son fonctionnement est encore incertain. On sait qu'il est lié à la composition du liquide de surface des épithéliums notamment bronchiques.⁶

L'hypothèse la plus communément admise part du principe que ce liquide est composé d'une phase aqueuse, surmontée d'une phase gel. Dans la phase gel sont bloqués les organismes bactériens ou autres. Des cils battent dans la phase aqueuse, et affleurent à la phase gel, la mobilisant donc vers le larynx où elle passe dans la bouche oesophagienne avec les déchets qui y sont piégés au débit de 10 à 100ml/jour. La hauteur de la phase aqueuse est donc primordiale : qu'elle soit trop importante et les cils ne peuvent plus mobiliser

la phase gel, qu'elle soit trop réduite et les cils y sont englués et ne peuvent plus battre efficacement.

La régulation de la quantité de liquide passe par une réabsorption continue active de sodium, via des canaux ENaC (Epithelial Na Chanel) depuis la phase aqueuse jusque dans la cellule et ensuite vers le secteur extracellulaire par une Na/K ATPase.

Cette réabsorption s'accompagne d'un passage passif paracellulaire de chlore et d'eau.

L'accumulation de Chlore dans la cellule aboutit à l'activation par l'AMPc du canal CFTR.

Celui-ci, sous dépendance également de l'ATP, transporte directement le Chlore de la cellule vers la phase aqueuse. Il inhibe les canaux ENaC, limitant l'absorption de sodium, et active d'autres transporteurs de Chlore : les canaux ORCC (Outwardly Rectifying Chloride Channel), également appelés Canaux Chlore Rectifiant Sortant.

En cas de dysfonctionnement de CFTR, il n'y a donc pas de régulation des canaux ENaC. Donc on observe une hyper absorption de Na depuis la phase aqueuse, et ensuite une hyper absorption de Chlore et d'eau passive, non renvoyés. La phase aqueuse se déshydrate, les cils sont englués dans la phase gels et ne battent plus.

Le mucus s'accumule et obstrue les bronchioles, les particules bactériennes infectent le poumon, alors que les particules non bactériennes en lèsent la surface. Ces infections répétées produisent une inflammation à l'origine de la synthèse de substance toxique, et donc à la destruction de l'épithélium.

2.2. Physiopathologie du diabète secondaire à la mucoviscidose

2.2.1. Destruction du parenchyme pancréatique

2.2.1.1. Anatomopathologie

Les lésions constatées touchent l'ensemble du parenchyme pancréatique, les îlots de Langerhans sont longtemps épargnés.

Ainsi l'insuffisance pancréatique externe précède toujours le diabète.

On constate la présence de bouchons muqueux dans les canaux dès la vie anténatale, une atrophie des acinis puis une dégénérescence graisseuse du pancréas et finalement une fibrose kystique, responsable du nom anglo-saxon de la maladie.

Les îlots sont en quantité réduite uniquement chez les patients présentant des troubles du métabolisme glucidique et pas chez tous les sujets atteints de mucoviscidose.

La destruction de l'îlot débute en son centre puis évolue de manière centrifuge.

Il n'y a pas de région pancréatique touchée préférentiellement.

2.2.1.2. Mécanismes étiologiques

Les bouchons muqueux résultent d'un mécanisme similaire aux troubles d'acheminement du mucus bronchique : troubles des transferts ioniques associant cette fois une baisse de la sécrétion bicarbonatée par baisse des échanges Chlore –Bicarbonate au pôle apical de la cellule, d'où diminution de l'hydratation des sécrétions pancréatiques qui ne sont donc plus mobilisables par le système excréteur, d'où obstruction.³

Ainsi on observe une baisse de la sécrétion des enzymes pancréatiques, se traduisant cliniquement par une malabsorption lorsqu'il persiste moins de 2% de la sécrétion normale, réalisant une insuffisance pancréatique externe retrouvée chez 85% des patients mucoviscidosiques. Les bouchons muqueux se forment dès la vie anté natale, l'insuffisance pancréatique externe peut se manifester chez le nourrisson (associant diarrhées graisseuses, amaigrissement et appétit vorace).

La destruction des îlots est beaucoup plus tardive, peut être du fait de phénomènes ischémiques. On émet l'hypothèse que la fibrose serait à l'origine d'un appauvrissement de la vascularisation de l'îlot, et que l'œdème résultant de la destruction du reste du pancréas contribuerait à diminuer le débit sanguin dans les vaisseaux irriguant les îlots de Langerhans.

Les enzymes protéolytiques et lipolytiques contenues dans les canaux obstrués entraînent une auto- destruction du pancréas, îlots compris.

Le CFRD n'apparaît que chez des sujets insuffisants pancréatiques exocrine.²

Sur des séries autopsiques, il est controversé qu'il y ait une plus grande réduction des îlots chez les sujets diabétiques que chez les normo glucidiques⁴.

Dans la plupart des études, il apparaît une discordance entre l'atteinte des îlots et la notion de diabète chez le sujet.

Le diabète apparaît dès que le nombre d'îlots est réduit de 50% (près de 90% de diminution avant qu'apparaissent des troubles de la régulation glucidique dans le diabète de type 1), ce qui laisse supposer que d'autres phénomènes sont en jeu.

2.2.1.3. Evidence d'altération de la sécrétion d'insuline

Il a été démontré après administration de glucose per os ou intra veineuse une réponse anormale de la sécrétion d'insuline chez les sujets mucoviscidosiques, même normo glucidiques.⁷

Après hyperglycémie provoquée orale (HGPO), on assiste à un pic d'insuline retardé, et diminué de 41%.

Il existe une corrélation entre la majoration de ces deux anomalies et l'apparition de l'intolérance au glucose puis du diabète : apparition du pic à 30-120mn chez les normo glucidiques, 60-120mn chez les intolérants au glucose et 150mn chez les diabétiques.⁸ Ces perturbations expliquent également que les sujets CFRD soient exposés à des hypoglycémies, le pic d'insuline n'étant plus concomitant des maxima de glycémie et étant prolongé.

Le taux de peptide C suit les mêmes évolutions après HGPO.

Après administration de glucose par voie intraveineuse, on obtient un pic encore moins ample et plus retardé.⁹ Par contre la décroissance est plus prolongée, avec des taux d'insuline supérieurs au sujet sain, ce qui pourrait expliquer des hypoglycémies à distance du repas avant que le diabète soit découvert.

Les mêmes variations étaient observées pour le peptide C.

Des variations similaires sont observées chez les sujets mucoviscidosiques normoglycidiqes par rapport aux sujets non mucoviscidosiques.

La réponse à d'autres facteurs stimulant tels que l'arginine est également diminuée.

2.2.1.4. Corrélation génotype – phénotype

La mucoviscidose est à l'origine de formes cliniques d'intensité extrêmement variable en fonction des mutations, et notamment dès la découverte du gène, on proposait de distinguer les « insuffisants pancréatiques » (PI) représentant 85% de la population des « suffisants pancréatiques » (PS) représentant les 15% restant, aux formes plus modérées en général.

La classification de Tsui, différencie différentes classes de troubles génétiques responsable de la mucoviscidose :

- I : défaut de synthèse de la protéine CFTR
- II : défaut d'adressage de CFTR à la membrane basale apicale
- III : défaut d'activation de CFTR
- IV : diminution de l'activité de CFTR
- V : diminution de synthèse de la protéine

La gravité de l'atteinte pulmonaire et digestive est inversement proportionnelle au stade.

L'incidence de diabète est faible dans les classes IV et V, parallèlement à l'insuffisance pancréatique externe.

En pratique le diabète est assez fréquent chez les sujets homozygotes et hétérozygotes pour la mutation delta F 508 (classe II) largement majoritaire en France, et quasiment inexistant chez les N1303K (classe V).²

2.2.2. Autres troubles pancréatiques incriminables dans l'hyperglycémie

2.2.2.1. Amylose

Il a été démontré la présence d'une amylose au sein des îlots perdurant chez les sujets diabétiques, mais non chez les normo-glucidiques : retrouvé chez 69% des diabétiques et 0% des normo glucidiques.¹⁰

Cette accumulation de tissu autour des cellules pourrait jouer le rôle de barrière, empêchant le passage de Glucose stimulateur de la sécrétion insulinaire, et empêcher l'issue d'insuline.

Cela étant, le dépôt de tissu amyloïde pourrait être au contraire un phénomène secondaire à l'hyperglycémie, via une altération du pH .

2.2.2.2. Perturbation de la sécrétion des autres hormones pancréatiques.

Le taux de glucagon à jeun est normal ou diminué. La réponse à une hypoglycémie insulinaire est également diminuée. Par contre l'inhibition par hyperglycémie provoquée orale est insuffisante.^{11, 12}

Le taux de somatostatine est lui presque toujours augmenté, ce qui peut contribuer à l'insulinopénie.³

2.2.3. Clairance de l'insuline

La demi-vie de l'insuline est nettement raccourcie chez les sujets mucoviscidosiques sans qu'on en connaisse la raison. Ainsi, la clairance de l'insuline augmente de 30 à 40%¹³.

2.2.4. Phénomènes auto-immuns associés

On ne retrouve pas d'insulite lors d'examen anatomopathologiques de pancréas de sujets mucoviscidosiques ayant des troubles du métabolisme glucidiques.³

Il n'y a pas de corrélation entre l'apparition desdits troubles et certaines classes du système HLA- DR, notamment les HLA DR3, DR4, DR3/4 et DR2, associés au diabète de type 1 dans la population générale.^{3, 14}

La recherche des anticorps présents dans le diabète de type 1 est le plus souvent négative.

Par contre, l'apparition d'anticorps ciblant des antigènes bactériens serait peut être associée au CFRD. Une étude retrouvait une positivité des immunoglobulines G contre l'antigène GroEL du *Pseudomonas aeruginosa* augmentant de 5-6% par an chez l'ensemble des mucoviscidosiques contre 25% chez ceux qui allaient devenir diabétiques dans les 3 à 12 mois.¹⁵ Dans les modèles animaux, cet antigène bactérien et d'autres (HSP60) induisent l'apparition de diabètes.

2.2.5. Part de l'insulino- résistance

Ces patients soumis à de multiples épisodes de surinfection pulmonaires, présentant une fibrose hépatique, et traités fréquemment par corticothérapie pourraient présenter une insulino- résistance. Ceci est renforcé encore pour les diabétiques par une glucotoxicité.

En effet lors d'une inflammation, il y a une augmentation de cytokines tel le TNF alpha incriminé dans le développement de l'insulino- résistance. Une fois que l'insuline est fixée sur son récepteur, la voie de signalisation du message passe par une cascade de phosphorylation inhibée par cette cytokine. Le taux de

TNF alpha est plus important chez tous les mucoviscidosiques quel que soit leur statut glucidique.¹⁶

Les corticoïdes quant à eux réduisent l'entrée de glucose dans les cellules musculaires lisses, et l'insulino- sensibilité hépatique.

Hardin et al ont quant à eux imputé l'insulino résistance qu'ils observaient dans la mucoviscidose à la diminution d'adressage des transporteurs du glucose GLUT-4 à la membrane plasmique après stimulation insulinique, sans proposer de mécanisme à cela.¹⁶

La question est de savoir si cette insulino résistance perdure en dehors des phénomènes aigus, peut être du fait d'infections chroniques.

Les études sont contradictoires.

L'insulino- résistance est le mieux mesurée par test de clamp hyperinsulinique euglycémique. Il s'agit, en perfusant une quantité d'insuline en concentration constante, d'observer la quantité de glucose perfusé nécessaire pour maintenir une glycémie stable.

Ainsi, en l'absence d'insulino- résistance hépatique (l'infusion d'insuline est supposée inhiber la libération de glucose par le foie), le sujet insulino- résistant aura besoin de moins de glucose que le sujet normo sensible pour maintenir sa glycémie.

Plusieurs études ont conclu à une importante insulino- résistance chez les CFRD. D'autres en moins grand nombre tendent à prouver que, en dehors de problèmes infectieux aigus l'insulino- sensibilité est normale voire augmentée.

Les discordances sont encore plus fortes entre les études sur les intolérants au glucose, voire même chez l'ensemble des mucoviscidosiques avec insuffisance pancréatique exocrine.^{7, 8, 16}

Moran et al ont mis en évidence une augmentation de l'insulino sensibilité chez le mucoviscidosique normo glucidique par rapport aux sujets sains de même BMI ¹². Ces résultats avaient déjà été trouvés par Ahmad et al en 1994.

Les mêmes auteurs ont ensuite étudié la population des mucoviscidosiques insuffisants pancréatiques sans diabète et cette fois ont démontré une augmentation de l'insulino- sensibilité périphérique et une diminution électivement hépatique (augmentation de la sécrétion hépatique de glucose, inadaptée à l'insulinémie) alors que les diabétiques ont une insulino- résistance globale.⁸

Hardin et al ont retrouvé une insulino- résistance chez les diabétiques ¹⁷. Chez les normo glucidiques, pas de différence par rapport aux témoins indemnes de mucoviscidose par contre ¹⁶.

Chez les intolérants au glucose, Austin et al avec la même méthodologie ont trouvé une insulino résistance plus importante que chez les diabétiques ¹².

Pour expliquer ces différences de résultats, on table que le statut pulmonaire, l'évolutivité de la maladie n'est pas la même d'une étude à l'autre (les patients avec des infections fréquentes sont plus enclins à développer une insulino- résistance), et le fait que l'insulino résistance hépatique perturbe les résultats du test (moins de détection de l'insulino- résistance alors)⁴.

3. Facteurs prédisposant

3.1. Facteurs de risque

3.1.1. Age

L'incidence reportée du CFRD avant l'âge de 10 ans paraît anecdotique : seule l'équipe de Moran et al en a retrouvé deux sur 98 enfants suivis, mais ces patients avaient des antécédents familiaux auto-immuns, quoique eux même dépourvus d'auto anticorps généralement présents dans le diabète de type 1.¹²

On note toutefois le report par Gelfand et al de la découverte concomitante chez un enfant de sept mois d'une mucoviscidose avec importante insuffisance pancréatique exocrine et d'un diabète débutant lors de la nutrition parentérale mais persistant et pour lequel la recherche d'anticorps anti GAD, anti îlots et anti insuline est négative.¹⁸

La "Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry" retrouve a contrario une fréquence supérieure à 8% après l'âge de 18 ans. Et au-delà de 25 ans ce sont 75% des mucoviscidosiques qui présenteraient une intolérance au glucose.

3.1.2. Sexe féminin

Rosenecker et al, en étudiant les populations de 6 centres de prise en charge de la mucoviscidose, ont retrouvé sur 1348 patients ayant consenti à l'étude 66 diabétiques. Quarante quatre d'entre eux étaient des femmes, ce qui représente 6,9% de prévalence de CFRD, contre 22 hommes (prévalence de 3,1%), différence significative.

Cependant dans le sous- groupe des plus de 15 ans, la différence n'était plus significative. Le développement plus précoce de diabète était attribué à une puberté également plus précoce.

De même Lannig et al trouvent un âge de diagnostic de diabète plus jeune chez les filles, 14,5 ans contre 19,9 chez les garçons.

Solomon et al retrouvent la même large prédominance féminine sur une population de 335 mucoviscidosiques de moins de 18ans : sur 9 diabétiques 7 sont de sexe féminin. Par contre l'âge d'entrée dans le diabète est le même quel que soit le sexe. ¹⁹

Dans d'autres séries, la prévalence est la même dans les deux sexes.^{20, 21}

3.1.3. Susceptibilités génétiques

Les mutations de classe II, plus grandes pourvoyeuses d'insuffisance pancréatique exocrine, sont également les plus retrouvées chez les patients CFRD. C'est, typiquement, la mutation delta F 508.

Par contre les mutations de classe IV et V auraient un rôle protecteur. Il faut prendre en compte qu'elles génèrent également moins de cirrhose, d'insuffisance pancréatique, de dégradation de VEMS ou de colonisation par *Pseudomonas Aeruginosa*.

Derbel et al ont suggéré que les mucoviscidosiques développant un diabète portaient certains polymorphismes génétiques impliqués dans l'insulino résistance et le diabète de type 2 ²² : en étudiant 6 gènes impliqués dans l'insulino- résistance (Il6, TNF alpha, PPAR gamma, Kir6.2, Il18 et CAPN10), ils ont mis en évidence une plus grande fréquence de l'haplotype de susceptibilité à l'insulino- résistance de CAPN10 (le génotype 22) chez les CFRD plus que les autres mucoviscidosiques.

Cet haplotype est associé au diabète de type 2 dans certaines populations.

Ce gène est impliqué dans la sécrétion d'insuline calcium- dépendante. Pour autant on n'a pas mis en évidence d'antécédents familiaux de diabète de type 2 particulièrement chez les CFRD.

3.1.4. Greffe pulmonaire et « coeur- poumons »

Un plus grand nombre de diabète est décrit chez les patients greffés. Hadjiliadis et al en 2005 ont démontré une augmentation de prévalence après transplantation, passant dans leur série de 29 à 49,5%.

Ces troubles du métabolisme sont imputables à la corticothérapie prescrite largement et à haute dose dans les premiers jours de la transplantation.

Il y a aussi un effet diabétogène d'autres immunosupresseurs (cyclosporine, prograf).

Ces patients sont également porteurs de maladies de forme grave (mutations de classe I et II en général), très évoluées au niveau respiratoire et digestif. Il est donc difficile de faire la part des choses.

3.2. Infections pulmonaires

3.2.1. Portage de Pseudomonas Aeruginosa

Indépendamment du statut glycémique, les infections pulmonaires à P. Aeruginosa (Pyocyanique) constituent la première cause de mortalité des mucoviscidosiques.

L'ensemble des patients présentant une maladie évoluée augmente son risque de contracter ce germe, aussi bien que de devenir diabétique.

L'hypothèse la plus émise était une évolution comparable (car de même physiopathologie) de bouchons muqueux bronchiques épais empêchant l'élimination efficace des germes inhalés dont le pyocyanique, et de bouchons pancréatiques aboutissant à la fibrose de l'organe et donc au diabète.

Récemment l'équipe de Jensen a supputé que la synthèse d'anticorps dirigés contre l'antigène hsp60 de *P. Aeruginosa* (anticorps les plus fréquemment retrouvés dans ce type d'infection) serait parallèle de la synthèse d'anticorps auto immuns contre le hsp60 du sujet, incriminés dans le diabète de type 1 (souris NOD notamment), possible au vu de la très forte homologie avec la forme bactérienne. Aucun lien de cause à effet n'a été démontré toutefois entre ces anticorps et le développement ultérieur de diabète.

On note quand même que le sérum de patients « pré diabétiques » était plus fréquemment positif pour l'anticorps anti hsp60 l'année précédant le diagnostic de diabète ou d'intolérance au glucose.

La question d'une participation auto-immune à l'origine du CFRD est donc ouverte.¹⁵

Par contre au moment de la découverte du diabète il n'a pas été retrouvé de différence de portage d'autres micro-organismes que dans la population mucoviscidose générale.²³

3.2.2. Augmentation de la fréquence des infections pulmonaires

L'accroissement des infections pulmonaires comme facteur prédisposant au développement de CFRD est difficile à évaluer, les patients « sortant » d'un épisode infectieux étant la plupart du temps exclus des études. Dans la pratique courante, les glycémies anormales constatées au décours d'une fièvre sont

considérées comme ininterprétables, les épreuves d'hyperglycémies provoquées orales reportées.

Néanmoins comme nous le verrons plus loin l'impact des troubles glucidiques sur la fréquence des surinfections aiguës semble exister dès avant le diagnostic de CFRD.

On peut dès lors évoquer la possibilité que le diabète existe et soit responsable de ces infections répétées avant que le diagnostic en soit porté.

3.2.3. Altération de la fonction respiratoire

Polak et al ont comparé rétrospectivement dans les 5 ans précédant la mise en place de l'insuline 14 sujets CFRD avec 14 mucoviscidosiques non diabétiques. De manière significative dans les six mois avant le diagnostic, on assistait à une décroissance de la capacité pulmonaire totale (CPT) et du volume expiré maximal à la première seconde (VEMS), ces différences se résolvant après la mise en route du traitement.

Cette différence était imputée à des troubles du métabolisme glucidique pré-existants à leur diagnostic et délétères sur la fonction respiratoire. Un effet nocif des infections répétées sur le métabolisme glucidique, ou l'apparition d'un diabète dans le cadre d'une maladie plus grave ne pourrait pas compte de l'amélioration sous insuline. ²⁴

Lors d'une étude rétrospective, Lanng et al ont retrouvé une différence de 20% tant pour le VEMS que pour la CPT déjà six ans avant que le diagnostic de CFRD ne soit porté. ⁴

3.2.4. Aggravation de l'insuffisance pancréatique

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'étude corrélant la profondeur d'une atteinte pancréatique externe et le développement de CFRD.

3.2.5. Altération de l'état nutritionnel

L'étude de Polak et al précédemment décrite ²⁴ décrivait dans les six mois précédant la découverte du diabète une diminution de l'indice de masse corporelle significative par rapport aux mucoviscidosiques normo glucidiques.

3.2.6. Intolérance au glucose comme facteur prédictif de diabète

Dans l'étude de Lannig, 84% des patients développant un diabète étaient intolérant au glucose lors du dernier bilan ; Par contre, 58% des intolérants avaient normalisé leur bilan lors du contrôle suivant. ¹¹

Ce n'est donc pas un marqueur spécifique.

La valeur prédictive de l'intolérance au glucose tend à augmenter avec l'âge du patient : 16% après 2 ans, 25% après 20 ans

3.2.7. Grossesse

Nous avons retrouvé une seule étude sur l'influence de la grossesse sur les troubles du métabolisme glucidique. Hardin et al en 2005 ont suivi neuf femmes mucoviscidosiques pendant leur grossesse. L'insulino sensibilité était diminuée, la sécrétion hépatique de glucose augmentée et l'insuline sécrétion diminuée , par rapport aussi bien à des femmes enceintes non mucoviscidosiques qu'à des patientes atteintes non enceintes.

3.2.8. Atteinte hépatique

Nous n'avons retrouvé aucune donnée sur la fréquence des troubles du métabolisme glucidique chez les patients porteur d'une hépatopathie liée à la mucoviscidose. De fait de manière générale cette association bien que décrite n'a fait l'objet que de peu d'étude, principalement lors de cirrhoses liées à l'hépatite B où des diabètes de physiopathologie mal expliquée apparaissent.

4. Diagnostic du diabète secondaire à la mucoviscidose et trouble de la tolérance au glucose.

4.1. Méthodes classiques, sensibilité

Les critères de diagnostic du diabète décrits par l' Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) sont à priori valables pour dépister le CFRD.

Il faut se méfier de ce que les anomalies biologiques peuvent être intermittentes ou continues

4.1.1. Glycémie à jeun > 126mg/dl à deux reprises.

C'est la méthode de diagnostic du diabète de manière générale recommandée par l'ANAES et l'American Diabetes Association (ADA). Il s'agit d'un examen simple, peu onéreux, peu invasif.

Chez les patients CF, elle devrait être systématiquement prélevée annuellement lors du bilan d'évolutivité de la maladie. Une étude des pratiques des praticiens amenés à suivre des patients CF en 1998 montrait qu'elle n'était utilisée comme test diagnostic que pour 50% des patients.²⁵

Cependant une glycémie à jeun se maintenant dans les valeurs normales n'exclut pas le CFRD. En effet elle ne devient anormale que tardivement, alors que les troubles du métabolisme glucidique sont délétères précocement.

4.1.2. Glycémie « au hasard » > 200mg/dl à deux reprises et symptomatologie évocatrice de diabète.

Les symptômes potentiels à rechercher sont un amaigrissement ou une stagnation du poids malgré une prise en charge nutritionnelle intensive, une stagnation de la croissance, de la puberté, un déclin inexplicé de la fonction respiratoire.

Seuls un tiers des patients présentent certains de ces signes ou une polyuro polydipsie au moment du diagnostic de CFRD ¹³.

La réalisation d'une glycémie non à jeun est pratiquée annuellement systématiquement même en l'absence de symptômes pour 66% des patients en 1998. ²⁵

De nouveau des valeurs normales de glycémie au cours de la journée, et même en post prandial, ne permettent pas d'exclure un CFRD.

4.1.3. Glycémie à jeun >126mg/dl et/ou glycémie « au hasard » > 200mg/dl.

Cette stratégie a les mêmes limites que les deux précédentes.

4.2. Hyperglycémie provoquée orale (HGPO) et différents types de CFRD.

Une glycémie supérieure à 200mg/dl à deux heures d'une hyperglycémie provoquée par voie orale établit le diagnostic de diabète.

Il s'agit de l'ingestion de 75g de glucose (1,75g/kg chez l'enfant sans dépasser 75g) chez un sujet à jeun depuis au moins 8h, ayant eu des apports d'au moins 150g/j de glucides les 3j précédent et en dehors de tout stress diabétogène.

Il n'y a pas de données toutefois quant aux risques de complications micro ou macro vasculaires chez les patients ayant une glycémie à jeun normale et des anomalies à l'HGPO. ²⁶

Chez le sujet mucoviscidosique on observe cependant plusieurs types de troubles du métabolisme glucidique :

- Intolérance au glucose (glycémie à jeun $<7\text{mmol/l}$, à 2H de l'HGPO entre 7.8 et 11.1 mmol/l)
- CFRD sans hyperglycémie à jeun (glycémie à jeun $< 7\text{mmol/l}$, à 2H de l'HGPO $>11.1\text{mmol/l}$)
- CFRD avec hyperglycémie à jeun (définition « habituelle » du diabète, glycémie à jeun $> 7\text{mmol/l}$ à deux reprises, ou glycémie deux heures après HGPO $> 11.1\text{mmol/l}$).

L'American Diabetes Association en 1998 ne recommande pas l'utilisation systématique de ce test nécessitant l'absorption de solution de glucose souvent mal supportée et nécessitant des bilans itératifs via pose d'un cathéter voire une hospitalisation de jour, mais ne distingue pas les mucoviscidosiques des autres patients suspects de diabète.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé a publié des recommandations issues d'une conférence de consensus de novembre 2002 et conseille une recherche de troubles du métabolisme glucidique annuelle après l'âge de 15 ans par HGPO, et un dépistage plus précoce (10 à 15 ans) en cas de déficit pondéral ou de troubles respiratoires inexplicables.

L'hyperglycémie provoquée orale est en effet le seul moyen de diagnostiquer un CFRD sans hyperglycémie à jeun.

Cette catégorie de CFRD représente 2/3 des malades, qui ne seraient donc pas diagnostiqués par glycémie à jeun seule.

Les trois types de troubles du métabolisme glucidique semblent tous pourvoyeurs de complications métaboliques et pulmonaires, comme nous le verrons ultérieurement, même alors que la glycémie à jeun est normale.

Même si le risque de complications microangiopathiques en l'absence d'hyperglycémie à jeun est discuté, il importe donc d'en faire le diagnostic.

Ce test est donc le « gold standard » pour dépister le CFRD.

A noter que, les troubles du métabolisme glucidique étant fluctuant chez certains patients, la reproductibilité de ce test reste moyenne.³

4.3. Hémoglobine glycosylée

L'HbA1C est un paramètre fréquemment utilisé pour évaluer le traitement des sujets diabétiques, quel qu'en soit le type.

Son intérêt dans le CFRD est très controversé.

Plusieurs études ont retrouvé des valeurs normales longtemps après le diagnostic de CFRD^{13, 26, 27}.

Holl et al, sur une série de 13 patients CFRD diagnostiqués selon les critères de l'ADA, ne retrouve de valeur anormale d'HbA1C que pour quatre d'entre eux.²⁷

Qui plus est les valeurs de glycémie au cours de l'HGPO n'étaient pas statistiquement différentes entre les CFRD à HbA1C normale et les autres.

Pour d'autres le manque de sensibilité est moins important, 83% pour Yung et al en étudiant l'ensemble de leur population, quel que soit le statut glycémique précédemment connu.²⁸

On impute ces résultats à des hyperglycémies post prandiales de trop courte durée ou de trop faible intensité. On évoque aussi la fréquence de l'anémie chez les mucoviscidosiques : la réduction de la durée de vie des globules rouges allant de pair avec une diminution du temps où la glycosylation peut se faire. Ce

raccourcissement de durée de vie s'expliquant par l'inflammation chronique et la carence martiale, pouvant également être à l'origine de globules rouges anormaux.

D'autres ont reportés une bonne corrélation entre l'HbA1C et le diabète même au début. Une équipe chinoise établit que dans la population suivie dans leur centre, 80% des HGPO auraient pu être évitée, le diagnostic étant fait par glycémie à jeun et HbA1C ou fructosamine ²⁹ .

Hunkert et al retrouvent des valeurs d'HbA1C plus hautes chez les patients CF que chez les contrôles, principalement chez les plus âgés (16-21 ans), et chez tous les patients ayant un CFRD (diagnostiqués et traités préalablement). Ils proposent alors d'inclure ce paramètre dans la détection de CFRD. On regrette toutefois que l'adéquation à d'autres tests et au diagnostic de CFRD n'ait pas été faite. ²⁹

Brennan et al ont étudié 20 sujets CF, dont 10 diabétiques. Une hémoglobine glyquée et des glycémies mesurées par holter glycémique ont été réalisées chez tous et chez des témoins diabétiques de type 1.

Pour une même moyenne glycémique, le taux d'HbA1C :

- Supérieur à 7% : plus important chez les diabétiques de type 1 que chez les CFRD
- inférieur à 7 % : plus faible chez les diabétiques de type 1 que chez les CFRD

Cependant, la même moyenne glycémique permet d'obtenir 7% d'HbA1C, cette valeur seuil usuelle de bon équilibre aurait donc la même signification dans les deux groupes.

Globalement dans la plupart des études, l'HbA1C augmente parallèlement aux valeurs glycémiques. Ceci ne permet pas toutefois de conclure quant à la fiabilité de cette mesure comme test diagnostic.

Elle garde toutefois sa place dans le suivi des patients traités. ³⁰

4.4. Tests combinés

Yung et al ²⁸ ont trouvé une sensibilité de 92% à la présence d'anomalie de la glycémie non à jeun et/ou HbA1C > 6,1% et/ou des symptômes de diabète pour dépister le CFRD (en prenant l' HGPO comme test de référence) .

Toutefois la spécificité était moins bonne, 79%.

4.5. Conférence de consensus de novembre 2002

Il est admis que l'HbA1C ne peut pas être utilisée comme test fiable.

La glycémie à jeun ou au hasard est de sensibilité insuffisante.

Toutefois si elles sont dans des valeurs pathologiques elles suffisent au diagnostic de diabète ; Au contraire si elles sont normales elles ne permettent pas de l'infirmier.

L'HGPO est le test de référence et doit être pratiqué chez tous les patients de plus de 15 ans annuellement et dès 10 ans en cas de suspicion clinique.

5. Conséquences cliniques des troubles du métabolisme glucidique.

5.1. Morbi mortalité

Finkelstein et al ont rapporté une mortalité très accrue chez les CFRD, avec une survie après l'âge de 30 ans diminuée de 60%.²³

En 1997, l'association pour la mucoviscidose aux Etats-Unis établissait que les CFRD avaient eu dans l'année un taux de décès six fois supérieur aux normoglycidiqes .

Milla et al effectuent une étude prospective portant sur 1081 mucoviscidosiques dont 123 diabétiques avec hyperglycémie à jeun. La médiane de survie est de 47 ans dans la population générale contre 35,6 pour les CFRD.

En étudiant des sous groupes, ils s'aperçoivent que la différence n'est pas aussi importante pour les hommes diabétiques (médiane de survie à 47,4 ans contre 49,5 pour les normoglycidiqes) que pour les femmes : 30,7 ans contre 47, différence hautement significative.³¹

D'autres équipes auraient rapporté cette différence en fonction du sexe, notamment le registre des Etats Unis qui démontre entre 1988 et 1992 une augmentation du risque de mortalité de 60% chez la femme CFRD par rapport à l'homme.³¹

Cela étant, en l'absence d'anomalie du métabolisme glucidique, les femmes mucoviscidosiques ont une durée de vie et une fonction respiratoire et nutritionnelle moindre.

Il n' y a pas d'autres facteurs influençant le pronostic à part le VEMS initial. Les diabètes sans hyperglycémies à jeun n'étaient pas pris en compte (ni traités) toutefois.

Ces décès étaient tous le fait d'une altération de la fonction respiratoire et non d'évènements cardio vasculaires éventuels.

5.2. Fonction pulmonaire

5.2.1. Etudes

Milla et al ²³ ont étudié 152 patients mucoviscidosiques répartis en normo glucidiques, intolérants au glucose et diabétiques sans hyperglycémie à jeun. Leur volume expiré à la première seconde (VEMS) et leur capacité pulmonaire totale étaient mesurés au début de l'étude, sans qu'il y ait alors de différence significative entre les groupes.

Par contre 4 ans plus tard, la décroissance de ces paramètres était très significativement différente : pas de diminution significative chez les normo glucidiques, diminution de 1.36% du VEMS par an pour les intolérants et de 2.44% par an chez les CFRD sans hyperglycémie à jeun. Ces importantes différences persistaient même après ajustement pour l'âge, le sexe, la fonction pulmonaire initiale et le poids.

Les valeurs sont sensiblement identiques quand on étudie la capacité pulmonaire totale.

Une relation étroite inversement proportionnelle est établie entre cette évolution défavorable et la production d'insuline (mesurée par l'aire sous la courbe de l'insulinémie au cours d'une HGPO).

Parmi sept mille cinq cent soixante six patients, le registre européen épidémiologique de la mucoviscidose retrouvait un VEMS moyen de 72% chez les normo glucidiques, et de 52% chez les diabétiques. ⁴

La dégradation de la fonction respiratoire est retrouvée même dans le CFRD sans hyperglycémie à jeun. ^{1, 32}

Sims et al démontrent une altération des paramètres respiratoires chez la femme CFRD par rapport à la normo glucidique, mais non chez l'homme, indépendamment du portage de *P. Aeruginosa*, de l'âge ou du génotype.

Le portage de *P.Aeruginosa* aggravait le VEMS quel que soit le statut métabolique, mais dans le sous groupe infecté, les femmes CFRD avaient une altération du VEMS plus importante que les normoglycémiques, et non les hommes.

5.2.2. Mécanismes proposés

5.2.2.1. Dénutrition, troubles du catabolisme protéique

Il a été mis en avant que le CFRD pouvait causer par carence insulinaire une dénutrition et une protéolyse, classique dans les autres types de diabète insulino-dépendants.

La dénutrition occasionnerait une certaine immunodépression propre à multiplier les infections.

La protéolyse est incriminée également, le VEMS étant directement proportionnel à la masse maigre. Moran et al³³ ont montré que chez les mucoviscidiques quelle que soit leur tolérance au glucose, le catabolisme protéique n'est pas inhibé par l'injection d'insuline.

Le catabolisme protéique exagéré semble être directement corrélé au degré d'intolérance au glucose.

Rafii et al ont montré que le catabolisme protéique, calculé à partir de l'excrétion urinaire de l'urée, était très significativement supérieur chez les mucoviscidiques avec perturbation du métabolisme glucidique par rapport aux normoglycémiques, calculé à partir de l'excrétion urinaire de l'urée.

Le rôle de l'insulinopénie est mis en avant : l'insuline est une hormone anabolique, jouant en principe un rôle dans la balance protéique qui se déséquilibre donc ici.

Paradoxalement Moran trouve que le catabolisme protidique n'est pas inhibé par l'insuline.

La dénutrition à un stade plus avancé génère de plus une insuffisance respiratoire par le biais d'une diminution de la force diaphragmatique et des muscles intercostaux.

Il a également été prouvé que lors des dénitritions, la protéase bronchique diminuait ainsi que des substances anti- oxydantes.

5.2.2.2. Toxicité pulmonaire directe de l'hyperglycémie

En dehors de la mucoviscidose, des altérations de la fonction pulmonaire ont été retrouvées chez les diabétiques de type 1 ou 2. Dans la cohorte de Framingham, le diabète et l'hyperglycémie à jeun étaient tous deux corrélés à un VEMS et une capacité pulmonaire totale plus faibles. De même dans la Copenhagen City Heart Study, les valeurs étaient inférieures de 8% chez les diabétiques.⁴

Chez les souris au diabète induit par la streptozotocine, on retrouve une altération de la fonction respiratoire dès la sixième semaine d'évolution. L'histopathologie montre un collapsus des alvéoles, un élargissement de l'interstitium pulmonaire, un infiltrat de vésicules de l'endothélium capillaire.

Chez l'homme des études autopsiques mettent en évidence un épithélium alvéolaire et une lame basale des capillaires amincis.

On met en cause l'accumulation de produits de dégradation glyqués, la surproduction de molécules oxydées, le relargage de médiateurs de l'inflammation, conduisant à la destruction cellulaire.

5.2.2.3. Susceptibilité aux infections

Chez les diabétiques de type 1 ou 2, les infections pulmonaires sont plus fréquentes et de pronostic plus péjoratif que dans la population générale.

L'hyperglycémie dérègle l'activité de phagocytose des polynucléaires neutrophiles ainsi que leur chimiotactisme, inhibe la multiplication des lymphocytes et glyque les immunoglobulines en quelques heures.

Il n'y a pas d'étude mécanistique chez le CFRD, mais on trouve chez ceux traités par insuline un moindre portage de streptocoque pneumoniae et d'hemophilus influenzae par rapport au CFRD avant traitement.

5.3. Etat nutritionnel

Dans la même étude de Milla, l'indice de masse corporelle était le même chez les sujets diabétiques ou normo glucidiques.

A contrario la plupart des études ont montré que le retentissement du CFRD sur l'état nutritionnel des patients est important, le registre des mucoviscidose aux états unis par exemple note chez ceux associant un diabète un indice de masse corporelle inférieur.³

Lannig et al, en étudiant de manière prospective des mucoviscidosiques dont certains allaient devenir diabétiques ont même démontré que cette diminution de l'IMC par rapport aux normoglycémiques débutait jusqu'à six ans avant le diagnostic.¹ Ils l'expliquent ainsi : l'absence de stockage de glucose en post prandial (l'hyperglycémie post prandiale étant classique dans le CFRD) entraîne une nécessité de protéolyse pour couvrir les besoins énergétiques.

Marshall et al dans une étude multicentrique recensant 8247 sujets ont retrouvé un statut nutritionnel inférieur chez les diabétiques. Cependant les critères n'étaient pas toujours les mêmes pour évaluer ce statut nutritionnel.

5.4. Conséquences de l'intolérance au glucose et dégradation avant le diagnostic de diabète.

Au Danemark, où une HGPO est pratiquée systématiquement annuellement, on retrouve un déclin dans la fonction pulmonaire dès 6 ans avant le diagnostic de diabète, sans qu'il y ait nécessairement d'intolérance au glucose. ¹

5.5. Complications du diabète

5.5.1. Microangiopathiques

Ce n'est que récemment que l'accroissement de la survie des CFRD les a exposés aux complications microangiopathiques du diabète.

La fréquence de la rétinopathie varie entre 5 et 15% ⁴. Il s'agit d'adultes ayant une durée d'évolution de la maladie d'au moins 10 ans. Dans la quasi-totalité des cas l'équilibre glycémique était médiocre, marqué par une hémoglobine glyquée haute.

Une dizaine de cas de néphropathie diabétique sont reportés, là encore lorsque le CFRD évolue depuis plus de dix ans et que l'équilibre en est mauvais.

5.5.2. Macroangiopathiques

Il n'y a pas d'étude évoquant un sur-risque artériel chez les sujets CFRD. De fait ils sont en général exempts des autres risques cardio-vasculaires, tels que la dyslipidémie, l'hypertension, le tabagisme ou l'obésité.

6. Prise en charge thérapeutique

6.1. Objectifs

Ils ont été définis lors de la conférence de consensus de 1998^{32, 34} et précisés par l'ANAES en novembre 2002.

- maintien d'un état nutritionnel optimal et d'une bonne croissance, d'un poids stable chez l'adulte et développement pubertaire satisfaisant chez l'enfant.
- contrôle des hyperglycémies pour éviter les complications du diabète et éviter les hypoglycémies sévères

La fourchette glycémique souhaitable est :

- o entre 0,90 et 1,40g/l avant le repas
- o entre 0,90 et 1,80g/l après
- o entre 1,10 et 1,80g/l au coucher
- faciliter l'adaptation sociale et psychologique à la vie avec un diabète
- faire preuve de flexibilité pour adapter la prise en charge du diabète au style de vie du patient et aux thérapeutiques propres à la mucoviscidose déjà mises en place.

6.2. Diététique

Il n'y a pas d'études concernant la diététique du CFRD.

Les recommandations de 1998²⁶ insistent sur

- des apports caloriques de 120 à 150% des apports théoriques, aucune restriction n'est indiquée, absolument nécessaire pour maintenir le poids ou la croissance du patient.

- une alimentation riche en lipides (35 à 40% des apports)
- aucune restriction sur la proportion des glucides, ni en terme d'index glycémique
- pas de limitation des apports protidiques, même s'il existe une néphropathie
- une répartition journalière en 3 repas et 3 collations.

Il faut prendre en considération les conditions économiques, religieuses, culturelle et les capacités de compréhension.

Le maintien d'une flexibilité alimentaire dans les horaires, la composition des repas et la possibilité de prendre des collations sont importants.

Les recommandations de 2002 préconisent de favoriser les glucides d'index glycémiques bas et ce dès le stade d'intolérance au glucose.

Ceci semble peu approprié à certains auteurs dans la mesure où la plupart des jeunes mucoviscidosiques sont habitués à consommer largement les produits de goût sucré, on risquerait en limitant l'usage d'aggraver la dénutrition.⁴

Il faut donc donner des conseils pour limiter les glucides à haut index glycémique en restant vigilant à ne pas aggraver la dénutrition.

La carence en enzyme pancréatique exposant à la malabsorption des graisses et donc des vitamines liposolubles, on ne limite pas la consommation de lipides, qu'ils soient saturés ou pas, et ce d'autant qu'il n'a pas été mis en évidence de complications macro-angiopathiques du diabète chez les CFRD.

6.3. Insulinothérapie

6.3.1. Efficacité

Lannig ¹³ lors d'une étude rétrospective randomisée a montré que l'insuline augmentait significativement le BMI des CFRD dès 3 mois de traitement, et que ceci se maintenait à 2 ans. L'écart significatif entre CFRD et normoglycémiques pour le VEMS, la capacité vitale et le BMI est corrigé après 2 ans.

Nousia Arvanitakis lors du suivi de sa cohorte retrouvait une amélioration significative du BMI, du VEMS et du score de Shwachman (score radiologique d'évaluation de la maladie) après 6 mois de traitement.

Il est admis dans les recommandations de l'ANAES en 2002 que le niveau de preuve de l'efficacité de l'insulinothérapie est de niveau 2 dans le CFRD.

6.3.2. Mise en place et choix de l'insulinothérapie

Les recommandations insistent sur le maintien d'une grande liberté dans les habitudes de vie des patients mucoviscidosiques.

Il faut choisir le schéma insulinique en fonction du profil glycémique et du mode de vie des patients.

Un schéma associant des analogues rapides à chaque repas semble judicieux chez le CFRD sans hyperglycémie à jeun, avec pour objectif de normaliser les glycémies post prandiales ³². La dose est de l'ordre de 0,1UI/kg par repas.

Pour certains une insulinothérapie fonctionnelle devrait être proposée pour maintenir une liberté dans l'horaire et la composition des repas, le nombre d'unité par quantité de glucides devant être déterminé et expliqué pour chaque

patient. Toutefois ceci nécessiterait une prise en charge éducative longue et difficile à imposer pour ces patients.

Ce schéma est plus discutable chez les patients recevant une nutrition entérale ou parentérale nocturne.

L'équipe danoise débute plutôt par une injection uni ou bi quotidienne de NPH, avec une dose moyenne de 0,19UI/kg/jour, quitte à changer pour des Pré-mix secondairement.¹³

Ceci est particulièrement adapté aux patients présentant une glycémie à jeun élevée. L'ANAES recommande dans ce cas des insulines intermédiaires une, deux ou trois fois par jour, avec une posologie initiale également de 0,19UI/kg/j.

Il conviendra en cas d'hyperglycémie pré et post prandiale d'utiliser de faibles doses d'insuline basale, habituellement suffisante, et des doses plus importantes d'analogues rapides, adaptés aux repas, autant de fois par jour que nécessaire. Les insulines prémix augmentent alors le confort du patient et l'observance.

6.3.3. Conduite à tenir dans les troubles du métabolisme sans hyperglycémie à jeun

Les indications dans le CFRD sans hyperglycémie à jeun ne font pas l'unanimité.

Il n'est pas indiqué pour la Fondation Contre la Mucoviscidose de débiter une insulinothérapie, excepté en cas de mauvaise prise pondérale, de retard staturo-pondéral ou de dégradation inexplicée de la fonction respiratoire. Les indications sont plus larges pour les équipes Danoises, qui préconisent

d'instaurer une insulinothérapie dès les premiers troubles du métabolisme glucidique.¹³

Les recommandations de l'ANAES 2002 étendent les indications d'insulinothérapie aux mucoviscidosiques avec glycémie normale à jeun mais >2g/dl 2 heures après HGPO.

Chez le patient porteur d'intolérance au glucose, on ne préconise qu'une prise en charge nutritionnelle et un auto contrôle glycémique. L'ANAES soulève le manque d'étude d'intervention dans ce groupe pour évaluer l'intérêt d'un traitement insulinique précoce dès ce stade.

Le fait que la fonction pulmonaire se dégrade dès 2 à 6 ans avant le développement du CFRD avec hyperglycémie à jeun indique qu'un traitement serait probablement bénéfique à ce moment là.

Rolon et al en 2001²⁴ ont mis en évidence chez des mucoviscidosiques « pré diabétiques » un retour aux valeurs antérieures des paramètres respiratoires qui avaient diminué dans les derniers mois après 6 mois de traitement ;

Dobson et al en 2002³⁵ ont traité par insuline 4 patients normo glucidiques mais avec des glycémies « n'importe quand dans la journée » inconstamment hautes, avec une bonne efficacité sur la fonction pulmonaire.

Néanmoins l'insulinothérapie est un traitement lourd, d'autant plus chez des patients aux traitements déjà conséquents et au suivi intensif, il faut donc attendre des études randomisées, avec de grands effectifs avant de proposer cette thérapeutique massivement.

En ce qui concerne les troubles du métabolisme transitoire au décours d'une infection par exemple, il est préconisé d'utiliser de l'insuline jusqu'à amélioration clinique, notamment lorsque la cure d'antibiothérapie a lieu en milieu hospitalier (recommandations de 1998 et de 2002).⁴ Néanmoins l'étude

d'observation d'Allen et al sur les conduites thérapeutiques rapportaient un faible taux de traitement et de dépistage de tels troubles, excepté dans les grands centres.²⁵

Il faut également surveiller tous les trois mois la glycémie après l'épisode, ces patients étant plus à risque de présenter un diabète définitif.

6.4. Anti diabétiques oraux (ADO)

En 1998, le traitement du CFRD était pour 94% des médecins les prenant en charge une insulinothérapie, les ADO étaient préconisés par 7 à 12% d'entre eux.²⁵

Les recommandations de l'ANAES de 2002 mettent en avant un manque de données sur l'efficacité de ces traitements alors que l'insulinothérapie à un niveau de preuve de 2, les anti diabétiques oraux ne sont donc pas recommandés excepté quand le patient refuse l'insuline, il faut alors proposer un insulinosécrétagogue. Ils peuvent également être proposés quand le diabète est débutant et asymptomatique.

On précise que ces traitements n'ont l'autorisation de mise sur le marché que chez l'adulte.

6.4.1. Les sulfamides hypoglycémiants et les glinides

Ils augmentent l'insulino sécrétion pancréatique et seraient donc logiquement indiqués dans cette pathologie liée à l'insulinopénie et où les études autopsiques ont mis en évidence l'absence de destruction totale des îlots pancréatiques.

Les glinides ont de plus l'avantage d'une demi vie courte (1heure) et donc entraînent moins de risque d'hypoglycémie entre les repas.

Culler et al en 1994³² lors d'une étude prospective sur six mois rapportent une amélioration de l'hémoglobine glyquée et de la glycosurie mais pas du BMI, de rares hypoglycémies.

Moran en 2001³⁶ comparent l'efficacité du Répaglinide à l'insuline Lispro et à l'abstention thérapeutique au cours d'un repas test. Les glinides sont efficaces sur la glycémie post prandiale mais moins que l'Insuline, sans différence sur la fréquence et la gravité des hypoglycémies. Toutefois la dose de répaglinide n'était pas maximale, à 1mg avant chaque repas, que l'on peut en pratique augmenter jusqu'à 4mg trois fois par jour.

Rosenecker et al en 2001³⁷ comparent rétrospectivement des patients traités par insuline à d'autres traités par Glibenclamide. Il n'y a pas de différence significative pour l'HbA1C, la glycémie. Mais il y a une tendance à de meilleures valeurs de ces deux paramètres pour le groupe sous sulfamides.

On note toutefois que l'étude étant restrospectif les patients sous insulinothérapie étaient les plus grave et avaient d'ailleurs reçu préalablement des sulfamides pour 1/3 d'entre eux. En moyenne le sulfamide avait suffit pendant 18 mois (+ ou - 14.)

L'ANAES préconise d'utiliser soit le Glimépiride à la dose initiale de 1mg/j (avantage de la prise unique), soit le répaglinide à la dose initiale de 2mg à chacun des 3 repas (avantage du faible risque hypoglycémique)

6.4.2. Les biguanides et les glitazones

L'insulino- résistance n'étant pas démontrée dans ce type de diabète, l'indication de ces classes médicamenteuses est douteuse. D'autre part le risque

de mauvaise tolérance digestive chez des patients déjà dénutris et d'acidose lactique pour les biguanides en cas d'insuffisance respiratoire avec hypoxie tendent à les contre indiquer.

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer leur efficacité éventuelle.

6.4.3. L'ascarbose

Cette classe thérapeutique réduit l'absorption intestinale du glucose, ce qui semblerait intéressant dans le CFRD sans hyperglycémie à jeun.

Kentrupp et al en 1999 ³² ont réalisé une étude prospective en double aveugle comparant l'ascarbose au placebo chez douze patients. La glycémie et l'insulinémie sont diminuées, on observe par contre des effets secondaires gastro intestinaux pour la moitié des effectifs.

6.5. Surveillance et éducation

6.5.1. Modalités de suivi selon l'ANAES

- évaluation au moins une fois par an par une équipe pluridisciplinaire (diabétologue, infirmière, diététicien, psychologue). Le rythme des visites sera à rapprocher en fonction des situations particulières.
- Autosurveillance glycémique, le rythme et l'horaire étant adaptés au profil glycémique du patient.
- HbA1C trimestrielle
- Dosage de la microalbuminurie et de la créatininémie, examen du fond d'oeil une fois par an.

6.5.2. Auto-contrôles glycémiques

Tous les patients traités doivent posséder un lecteur de glycémie à domicile. Idéalement, ils devraient réaliser 3 à 4 contrôles glycémiques par jour, après chaque repas et au lever.²⁶

Toutefois, ceci est à moduler ainsi que les objectifs à obtenir en fonction du pronostic du patient à moyen terme.

6.5.3. Dépistage des complications micro-angiopathiques

Comme pour les autres types de diabète, un examen annuel du fond d'oeil, de la sensibilité des membres inférieurs (test au monofilament et au diapason) et une recherche de microalbuminurie au moins sur échantillon ainsi qu'une créatininémie devraient être pratiqués.⁴

6.5.4. Education

Elle est nécessaire chez ces patients jeunes et multi traités pour obtenir l'observance la meilleure possible.

Il leur faut acquérir la technique d'auto contrôle glycémique, d'injection sous cutanée, de prévention et de traitement de l'hypoglycémie. Il leur faut savoir adapter leur traitement en cas d'infection, de corticothérapie, nutrition entérale, etc.

L'ensemble de leur prise en charge est extrêmement longue chaque jour, associant médicaments per os répartis sur au moins 3 prises pour les enzymes pancréatiques, aérosolthérapie, kinésithérapie... Les études d'observations n'ont pas étudiés la prise en charge du CFRD, mais reportent par exemple pour les enzymes pancréatiques une observance de 83%, de 53% pour la kinésithérapie.

Ces troubles sont maximaux au moment du passage entre l'enfance et l'adolescence.

La prise en charge par une équipe multi disciplinaire prend alors toute son importance, avec notamment un soutien psychologique.

III. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Au vu des données non homogènes, parfois contradictoires de la littérature tant au niveau épidémiologique que clinique et du nombre faible d'études à fort niveau de preuve scientifique, nous avons voulu évaluer notre propre population de mucoviscidosiques diabétiques.

Nous avons voulu nous assurer que les modalités de diagnostic, de suivi et de prise en charge suivaient bien les recommandations de l'ANAES.

Nous avons décidé de faire une étude rétrospective en comparant les sujets mucoviscidosiques présentant des troubles du métabolisme glucidique et les sujets indemnes de ces troubles.

Quatre types de questions ont été abordés.

Nous avons d'abord recherché des paramètres épidémiologiques qui pourraient être des facteurs de risque d'appartenir à l'un ou l'autre de ces groupes comme l'âge, le sexe, les mutations génétiques responsables de la mucoviscidose, le degré d'insuffisance pancréatique, une hépatopathie, une antériorité de grossesse, une corticothérapie prolongée.

Nous avons voulu évaluer le retentissement de ces troubles métaboliques sur l'état général, respiratoire et nutritionnel, en rapportant différentes données sur une année.

En colligeant les mêmes données les deux ans avant le diagnostic, nous avons voulu mettre en avant d'éventuels indices annonçant cette complication, soit parce que les troubles pré-existent à leur diagnostic et sont déjà délétères, soit

parce qu'une maladie plus grave expose plus fréquemment au diabète et à l'intolérance au glucose.

Enfin pour les sujets diabétiques, nous avons voulu connaître les traitements médicamenteux et hygiéno- diététiques proposés, les modalités de suivi et les résultats en terme d'équilibre glycémique et de complications inhérentes au diabète.

IV. MATERIEL ET METHODES

Cent quarante six patients atteints de mucoviscidose non greffés sont suivis à Nantes.

Nous n'avons pas inclus les sujets greffés, dans la mesure où il est difficile de prédire si les troubles métaboliques reviennent à la maladie ou à la thérapeutique.

Nous avons exclu de l'étude les quarante et un patients âgés de moins de dix ans au premier février 2006 puisque la fréquence du diabète lié à la mucoviscidose (CFTR) dans cette tranche d'âge est rapportée comme très faible voire nulle dans la littérature et qu'ils sont de fait peu dépistés.

Nous avons exclu également deux patients suivis depuis moins d'un an, pour lesquels nous ne disposions pas des données colligées.

Deux autres patientes n'ont pas été étudiées, ayant refusé tout suivi depuis plusieurs années. Trois autres personnes suivies conjointement au Centre Hospitalier et Universitaire de Nantes et dans une autre structure, pour lesquelles nous ne disposions pas de bilans biologiques ni de l'évolution précise de l'état respiratoire ont été exclues.

C'est donc sur un total de quatre vingt dix sept patients que porte notre enquête.

Les sujets ont été repartis en trois groupes : normo-glucidiques, intolérants au glucose et diabétiques selon les critères de l'OMS.

Pour le diabète :

- glycémie à jeun $> 7\text{mmol}$ (1,26g/l)
- ou glycémie au hasard $> 11,1\text{mmol/l}$ (2g/l) avec des signes évocateurs de diabète

- ou glycémie à la deuxième heure d'une hyperglycémie provoquée orale avec 75g de glucose >11,1mmol/l (2g/l)
en différenciant les hyperglycémiques à jeun et les autres.

Pour les intolérants au glucose :

- glycémie à la deuxième heure d'une hyperglycémie provoquée orale avec 75g de glucides comprise entre 7,8 et 11,1 mmol/l (1,4 à 2g/l)

Les adultes avaient tous bénéficié d'une hyperglycémie provoquée orale au moins une fois dans les dix huit mois précédent le recueil et ont donc été affilié à un groupe de manière certaine. D'autres étaient étiquetés diabétiques antérieurement à l'étude, traités et suivis comme tels et ont donc également été affiliés à ce groupe.

A par ailleurs été isolé au sein de chaque groupe un sous-groupe « enfants », défini par une poursuite de la croissance : leur taille augmente toujours d'au moins deux centimètres par an.

Les enfants de moins de quinze ans n'ont pas d'hyperglycémie provoquée orale systématique, les troubles du métabolisme glucidique mis en évidence pour certains d'entre eux l'ont été par des anomalies de la glycémie à jeun réalisée au cours du bilan annuel, ou dépistées sur une suspicion clinique.

Les données dont nous disposions étaient :

- les dossiers de suivi clinique dans les services de pneumologie adulte et de pédiatrie, regroupant observations médicales décrites au décours des consultations et hospitalisations et courriers adressés au médecin traitant ou à d'autres spécialistes consultés. Les enfants suivis en pédiatrie voyaient leurs paramètres auxologiques et leurs traitements de fond et de cure reportés scrupuleusement sur des fiches de suivis.

- Les résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires sont indexés au dossier. Ils sont par ailleurs recopiés sur les feuilles de suivi en pédiatrie. Les plus récents (depuis août 2005) sont consultables sur le serveur informatique du centre hospitalier.
- Les résultats biologiques complets sont consultables sur le serveur informatique de l'hôpital à partir de 1998. Au-delà nous nous sommes basés sur les épreuves sur papier annexées au dossier mais souvent incomplètes.

Pour répondre aux quatre questions posées nous avons étudié :

1. A la recherche de facteurs de risque de développer un trouble du métabolisme glucidique :

- l'âge, le sexe
- la mutation génétique responsable de la mucoviscidose : s'agissait-il d'une mutation Delta F 508, et dans ce cas était-ce une homozygotie ?
- le degré d'insuffisance pancréatique externe, évalué par la quantité d'enzyme pancréatique (Créon *, Eurobiol*) prise par jour
- l'existence d'une pathologie hépatique associée. La recherche biopsique d'une cirrhose n'étant jamais effectuée chez ces patients, nous avons reporté l'existence d'une part d'une hypertension portale clinique et échographique, et d'autre part une éventuelle insuffisance hépatocellulaire biologique.
- Pour les sujets féminins, nous avons colligé l'existence d'une grossesse antérieure au diagnostic.
- Les cures de corticothérapie sont dénombrées, un éventuel traitement par corticothérapie au long cours rapporté.

2. Pour chaque patient nous avons colligé différentes données, pour évaluer l'état général, nutritionnel et respiratoire sur une année, les recueils se terminant obligatoirement au premier février 2006 maximum.

Nous voulions ainsi comparer leur évolution clinico biologique avec les normes glucidiques.

L'état général est approché par les paramètres de taille et de poids.

- pour les enfants, nous avons colligé toutes les mesures de taille et de poids effectuées sur l'année. Ces valeurs ont été traduites en déviations standard pour l'âge : il faut pour cela calculer la différence entre la valeur constatée et la valeur normale des abaques et diviser ce chiffre par un rapport variant avec l'âge également précisé par cet abaque. Nous en avons calculé la moyenne, l'écart type autour de cette moyenne (écart type de la taille divisé par la taille cible ou écart type du poids divisé par le poids cible pour chaque patient), et la variation entre le début et la fin de l'année.
- pour les adultes, nous avons également reporté les pesées effectuées, puis calculé les indices de masse corporelle. Les valeurs de moyenne, d'écart type, et de variation entre le début et la fin de l'année ont également été comparées pour les différents groupes.

L'état nutritionnel était évalué :

- par des critères biologiques, en recherchant des carences :
 - o anémie, carence martiale (taux de ferritine)
 - o hypoprotidémie, hypoalbuminémie
 - o baisse du taux de Rétinol Binding Protein (la préalbuminémie n'avait pas été mesurée dans le suivi des patients)
 - o hypocalcémie

- carence en vitamines liposolubles A, D, E et K
- et par l'existence de traitements substitutifs : suppléments nutritionnels caloriques et suppléments vitaminiques.

L'état respiratoire a été étudié :

- par les résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires : le Volume Expiré Maximal à la première Seconde (VEMS) a été reporté chaque fois qu'il avait été mesuré dans l'année, et ont été calculé la moyenne, l'écart type et la variation dans l'année de ce paramètre
- par la quantification du nombre de cures d'antibiotique administrées par voie générale. La prise d'une antibiothérapie continue prolongée a été notifiée.
- Par la description des prises continues d'aérosolthérapie : désoxyribonucléase recombinante humaine (Pulmozyme*), antibiotiques (Colimycine*, Tobramycine*, Zythromax*)
- Le portage de germes : Staphylocoque Aureus, Pseudomonas Aeruginosa, Burkholdéria Cepacia, Protéus Mirabilis, Haemophilus Influenzae, Acinetobacter, Sténotrophomonas Maltophilia, Candida, est étudié. L'aspergillose pulmonaire est considérée positive lorsqu'un traitement par Sporanox* ou V-Fend est suivi pour cette raison.

3. A la recherche de facteurs évolutifs prédictifs de troubles du métabolisme glucidique, nous avons colligé pour les deux années ayant précédé leur diagnostic pour tous les diabétiques et intolérants au glucose les mêmes marqueurs de l'état général, nutritionnel et respiratoire que précédemment décrit.

4. Enfin pour les sujets diabétiques, nous avons noté :

- les traitements qui leur étaient proposés : modifications diététiques seules, insulinothérapie, antidiabétiques oraux.
- Le mode de surveillance de l'équilibre et de l'apparition de complications microangiopathiques de leur diabète.
- Les résultats sur l'équilibre du diabète (hémoglobine glyquée), et d'éventuelles complications du diabète.

Les enfants et les adultes ont été étudiés séparément. Chaque groupe de sujet présentant un trouble du métabolisme glycémique (enfants diabétiques, enfants intolérants au glucose, adultes diabétiques, adultes intolérants au glucose) a été comparé avec le groupe d'âge correspondant normo glycémique.

Les groupes ont été comparés 2 à 2 par rapport au groupe témoin correspondant grâce au test T de Student pour les valeurs absolues, au Chi- deux pour les fréquences, après s'être assuré d'une répartition Gaussienne des groupes par un test F.

La différence était considérée comme significative si $p < 0,05$, et tendant à être significative si $0,05 < p < 0,01$.

V. RESULTATS

1. Epidémiologie

Sur les quatre vingt dix sept sujets mucoviscidosiques étudiés, on décompte 20 diabétiques : 6 enfants sur 40 (15%) et 14 adultes sur 57 (24,56%).

Il existe une différence entre enfants et adultes tendant à être significative avec un $p = 0,10$.

On ne retrouve pas d'intolérant au glucose chez les enfants (sachant qu'ils n'ont pas d'HGPO systématique), il y en a 10 parmi les adultes (17,54%).

Les troubles du métabolisme glucidique ont été diagnostiqués chez les adultes dans vingt cas par HGPO systématique (83,33%) et quatre cas devant une suspicion clinique (16,77%).

Chez les enfants il s'agissait de suspicion clinique avec glycémie à jeun élevée.

Chaque groupe présentant des troubles du métabolisme glucidique a été comparé aux normo glucidiques de même catégorie d'âge.

1.1. Epidémiologie pour les adultes diabétiques

		Diabétiques : 14		Normoglycémiques : 33		p
	hommes	43%	6	45%	15	0,87
	femmes	57%	8	55%	18	0,87
	age	28,64		23,91		0,02
MUTATION	508/508	86%	6	58%	14	0,25
	508/?	14%	1	25%	6	
	?/?	0		17%	4	
PARAMETRE	HGPO H0	5,78		4,94*		0,01
DIABETE	HGPO H2	12,68		5,42*		<0,0001
	HbA1c	6,59		5,73*		0,07
PANCREAS/FOIE	Qté créon	11,75		7,64		0,30
	htp	14%	2	9,00%	3	0,19
	ihc	14%	2	4,00%	1	0,19
Antécédent de	grossesse	0		2		0,36
PRISE	nb cure		par			0,61
CORTICOÏDES	cortico	0,43	an	0,67		
	cortico					0,04
	continu	21%	3	0%	0	

o Les adultes diabétiques :

- Sont significativement plus âgés
- Il n'y a pas de différence dans la proportion homme/femme (p = 0,8064)
- N'ont pas de différence significative dans la fréquence des mutations delta F 508
- Ont des glycémies à jeun et lors de l'HGPO significativement plus élevées, ainsi que l'hémoglobine glyquée.

- Ne consomment pas plus de Créon
- Ne présentent pas plus d'insuffisance hépato cellulaire ou d'hypertension portale.
- Sont plus dépendants d'une corticothérapie prolongée.

1.2. Epidémiologie pour les adultes intolérants au glucose

		Intolérants Glc : 10		Normoglycidiqes : 33		P
	hommes	50%	5	45%	15	0,81
	femmes	50%	5	55%	18	0,81
	age	26,1		23,91		0,30
MUTATION	508/508	17%	1	58%	14	0,28
	508/?	83%	5	25%	6	
	?/?	0		17%	4	
PARAMETRE DIABETE	HGPO H0	4,62		4,94		0,13
	HGPO H2	9,47		5,42		<0,0001
	HbA1c	5,66		5,73		0,66
PANCREAS/FOIE	Qté creon	7,43		7,64		0,99
	htp	9%	1	4,00%	3	0,85
	ihc	0		4,00%	1	0,59
Antécédent de	grossesse	2		2		0,48
PRISE CORTICOÏDES	nb cure		par			0,83
	cortico	0,7	an	0,67		
	cortico continu	10%	1	0%	0	

- Les intolérants au glucose :
 - N'ont pas de différence d'âge avec les normoglycidiqes.
 - La répartition homme/femme n'est pas différente

- N'ont pas de différence significative pour le type de mutation.
- Ont une glycémie à jeun similaire mais elle est significativement plus élevée lors de l'HGPO.
- Ont une hémoglobine glyquée similaire
- Ne consomment pas plus de Créon
- Ne présentent pas plus d'insuffisance hépato cellulaire ou d'hypertension portale.
- N'ont pas une fréquence différente de grossesse.
- Ne sont pas plus exposés à une corticothérapie au long court.

1.3. Epidémiologie des enfants diabétiques

		Diabétiques : 6		Normoglycémiques : 34		p
	hommes	50%	3	65%	22	0,51
	femmes	50%	3	35%	12	0,51
	age	12,83		13		0,87
MUTATION	508/508	50%	3	56%	18	0,45
	508/?	50%	3	41%	13	
	??/?	0		3%	1	
PARAMETRE DIABETE	HGPO H0	8,57		4,625*		0,014
	HGPO H2	11,75		4,64*	13	<0,0001
	HbA1c	6,58		Non réalisé		
PANCREAS:FOIE	Qté CREON	12,33		13,26		0,69
	htp	17%	1	0,00%	0	0,02
	ihc	17%	1	0,00%	0	0,02
PRISE CORTICOÏDES	nb cure cortico	1,33	par an	0,59		0,19
	cortico continu	17%	1	0%	0	0,02

- En ce qui concerne les enfants :
 - il n'y a pas de différence d'âge entre les diabétiques et les normo glucidiques.
 - Il n'y a pas de différence dans le rapport homme/femme ($p=0,5053$)
 - Il n'y a significativement pas plus de porteurs de mutation delta F 508 à l'état homo ou hétérozygote chez les diabétiques.
 - Les glycémies à jeun et à la deuxième heure de l'HGPO sont significativement supérieures
 - La consommation de Créon n'est pas significativement différente.
 - Seuls un diabétique présentait une insuffisance hépatocellulaire et une hypertension portale, d'interprétation forcément médiocre.
 - De même un seul diabétique prend une corticothérapie continue. La réalisation d'un test de Fisher pour la comparaison de fréquence de l'hépatopathie et la corticothérapie retrouve un $p = 0,15$ non significatif.

2. Etat général des patients selon leur statut glucidique

2.1. Les adultes diabétiques

		DIABETIQUES	NORMOGLC	P
MESURES ADULTES	taille	1,67	1,68	0,73
	poids/moy	53,47	56,19	0,35
	poids/variation	-0,75	0,33	0,13
	poids/E.T.	1,49	1,04	0,76
	BMI	19,54	19,89	0,68
CARENCES	Hb	7%	3%	0,53
	ferritine	43%	21%	0,13
	protidémie	7%	3%	0,53
	albuminémie	43%	42%	0,95
	RBP	57%	33%	0,13
	calcémie	36%	21%	0,37
	VitA	21%	24%	0,84
	VitD	36%	18%	0,20
	VitE	50%	33%	0,14
	VitK	29%	36%	0,61
	suppl calorique	14%	33%	0,19
	suppl vit	86%	79%	0,59
NB CARENCE	23,63%	32,86%	0,04	
CURES ABQ	nb cure ABQ	3,79	3,32	0,41
	ABQ continu	7%	6%	0,89
TTT FOND	pulmozyme	64%	70%	0,43
	colimicine	71%	79%	0,93
	zythromax	21%	27%	0,68
	tobramicine	14%	15%	0,61
	qté ttt fond	1,71	1,9	0,89
PORTAGE INFECT	staph auréus	64%	97%	0,43
	pyocyanique	86%	79%	0,12
	Hinfluenzae	14%	12%	0,61
	protéus	7%	6%	0,89
	acinétobacter	7%	0%	0,53
	st. Maltophilia	0%	15%	0,25
	b. cepacia	0%	3%	0,52
	mycobactérie	0%	0%	
	candida	7%	9%	0,46
	aspergillus	29%	24%	0,29
	qté germes	2,14	2,45	0,89
	EVALUATION RESPI	VEMS/moy	53,41	67,58
VEMS/E.T		5,5	6	0,55
VEMS/variation		-5,16	-1,47	0,30

- Les paramètres de taille, de poids, leur variation d'une mesure à l'autre (écart type) et leur variation du début à la fin de l'année ne sont pas différents, quoique les diabétiques semblent perdre du poids de manière plus importante que les normoglycémiques, mais non significativement ($p = 0,13$).
- Les paramètres nutritionnels c'est-à-dire le nombre de sujets carencés est significativement plus important chez les diabétiques.

L'étude des carences en fer, en vitamine, en protéides, en albumine, en calcium, en rétinol binding protein, les anémies, ne montre pas de prédominance par contre. De même la supplémentation calorique ou vitaminique n'est pas plus fréquente.

- Le statut respiratoire, c'est-à-dire le VEMS, le nombre de cures d'antibiotique ayant été nécessaires, le traitement de fond choisi, les germes portés, ne sont pas différents. Toutefois la diminution du VEMS semble plus importante chez les diabétiques que chez les normoglycémiques.

2.2. Les adultes intolérants au glucose

		INTOLERANTS n=10	NORMOGLC n= 33	P
MESURES ADULTES	Taille	1,65	1,68	0,35
	Poids/moy	54,63	56,19	0,66
	Poids/variation	-1,11	0,33	0,07
	Poids/E.T.	1,24	1,04	0,88
	BMI	19,75	19,89	0,88
CARENCES	Hb	20%	3%	0,06
	ferritine	0	21%	0,12
	protidémie	10%	3%	0,37
	albuminémie	40%	42%	0,84
	RBP	40%	33%	0,55
	calcémie	30%	21%	0,64
	VitA	0%	24%	0,09
	VitD	30%	18%	0,43
	VitE	40%	33%	0,71
	VitK	50%	36%	0,45
	suppl calorique	30%	33%	0,85
	suppl vit	90%	79%	0,44
	NB CARENCE	0,24	0,26	0,63
CURES ABQ	nb cure ABQ	3,3	3,32	0,92
	ABQ continu	20%	6%	0,19
TTT FOND	pulmozyme	50%	70%	0,93
	colimicine	80%	79%	0,65
	zythromax	30%	27%	0,87
	tobramicine	60%	15%	<0,0001
	qté ttt fond	2,4	1,9	0,18
PORTAGE INFECT	Staph auréus	90%	97%	0,34
	pyocyanique	90%	79%	0,01
	Hinfluenzae	0%	12%	0,33
	protéus	0%	6%	0,65
	acinétobacter	20%	0%	<0,0001
	st. Maltophilia	0%	15%	0,33
	b. cepacia	0%	3%	0,59
	mycobactérie	0%	0%	
	candida	0%	9%	0,49
	aspergillus	40%	24%	0,20
	qté germes	2,4	2,45	0,89
EVALUATION RESPI	VEMS/moy	59,96	67,58	0,60
	VEMS/E.T.	4,48	6	0,91
	VEMS/variation	0,87	-1,47	0,54

- Les paramètres de taille, la moyenne de poids, leur variation d'une mesure à l'autre (écart type) ne sont pas différents. La variation du début à la fin de l'année montre une perte de poids plus importante, tendant à être significative, chez les intolérants.
- Les paramètres nutritionnels c'est-à-dire le nombre de sujets carencés en fer, en vitamine, en protides, en albumine, en calcium, en rétinol binding protein, ne sont pas significativement plus nombreux, mais le taux d'anémie tend à l'être. De même la supplémentation calorique ou vitaminique n'est pas plus fréquente.
- Le statut respiratoire, c'est-à-dire le VEMS, le nombre de cures d'antibiotique ayant été nécessaires ne sont pas différents. L'étude du traitement de fond choisi montre un plus grand emploi de la Tobramycine chez les intolérants, les germes portés sont plus souvent le pyocyanique et l'acinétobacter, et moins souvent le protéus et le candida.

2.3. Les enfants diabétiques

		DIABETIQUE n = 6	NORMOGLC n = 34	P
MESURES ENFANTS	Taille/D.S./moy	-1,615	-0,58	0,66
	taille/D.S./variation	-0,36	0,02	0,01
	Taille/D.S./E.T.	0,215	0,13	0,06
	Poids/D.S./moy	-0,76	-0,9	0,82
	poids/D.S./variation	-0,22	-0,03	0,14
	Poids/D.S./E.T.	0,39	0,76	0,77
CARENCES	Hb	17%	12%	0,75
	ferritine	17%	21%	0,83
	protidémie	0%	3%	0,68
	albuminémie	67%	35%	0,16
	RBP	33%	24%	0,612
	calcémie	17%	6%	0,31
	VitA	50%	9%	0,01
	VitD	33%	29%	0,64
	VitE	50%	35%	0,50
	VitK	17%	38%	0,32
	suppl calorique	33%	47%	0,55
	suppl vit	67%	85%	0,28
NB CARENCE	0,3	0,21	0,13	
CURES ABQ	nb cure ABQ	6,67	5,38	0,40
	ABQ continu	50%	0%	<0,001
	pulmozyme	67%	76%	0,70
	colimicine	17%	56%	0,01
	zythromax	0%	6%	0,55
	tobramicine	33%	12%	0,18
	qté ttt fond	1,17	1,5	0,89
PORTAGE INFECT	staph auréus	67%	76%	0,62
	pyocyanique	33%	62%	0,20
	Hinfluenzae	33%	15%	0,30
	protéus	0%	6%	0,55
	acinétobacter	0%	0%	
	st. Maltophilia	33%	12%	0,18
	b. cepacia	0%	3%	0,68
	mycobactérie	0%	0%	
	candida	0%	15%	0,33
	aspergillus *	33%	12%	0,18
	qté germes	2	2	
EVALUATION RESPI	VEMS/moy	64,45	79	0,03
	VEMS/E.T.	6,81	7,29	0,50
	VEMS/variation	5,9559	-0,17	0,14

- La taille semble en moyenne plus faible, mais de manière non significative chez les diabétiques. Par contre la variation entre le début et la fin de l'année, en écart type par rapport à la taille cible, est significativement plus faible. La fluctuation de la taille, représentée par l'écart type autour de la taille cible tend à être plus importante. On peut conclure que la croissance est plus faible et plus irrégulière chez l'enfant diabétique.
- Les paramètres de poids ne sont pas différents chez le diabétique. Il y a tout de même une tendance non significative à une mauvaise prise pondérale chez les enfants diabétiques.
- Les diabétiques sont électivement plus carencés en vitamine A, à l'exclusion des autres paramètres de dénutrition, et ne reçoivent pas plus de supplémentation calorique ou vitaminique.
- Au niveau respiratoire, leur VEMS est significativement plus bas, ne fluctue pas plus (écart type similaire), sa variation n'est pas différente. On suppose qu'il a une tendance non significative à s'améliorer suite au diagnostic et au traitement du diabétique.
- Les diabétiques ne reçoivent pas plus de cures d'antibiotiques mais sont plus assujettis à une antibiothérapie continue. Leur traitement de fond comprend moins souvent de la colymicine.

3. A la recherche de facteurs déclenchant : évolution dans les deux ans précédant le diagnostic

3.1. Dans l'année précédant le diagnostic

3.1.1. L'adulte diabétique

	ADULTES DB n =14	NORMOGLUCIDIQUES n=33	P
HGPO H1	5,24	4,94	0,42
HGPO H2	9,5	5,42	0,01
HbA1C	6,4	5,73	0,19
Taille	1,67	1,68	0,27
Poids/moy	53,91	56,19	0,06
Poids:E.T.	0,819	1,04	0,20
Poids: variation	-1,13	0,33	0,09
BMI	19,52	19,89	0,18
Nb Cure ATB	3,55	3,32	0,54
ATB Continu	0%	6%	0,89
Staph aureus	71%	97%	0,33
haemophilus infl	0	12%	0,42
Pyo	25%	79%	0,25
proteus	0	6%	0,65
B cepacia	0	3%	0,65
maltophilia	0	15%	0,42
mycobacterie	0	0	0
candida	0	9%	0,28
Aspergillus	7,1%	24%	0,28
VEMS/ moy	55,83	67,58	0,96
VEMS:E.T.	5,032	6	0,08
VEMS/variation	-7,36	-1,47	<0,0001
Cures Cortico	0,5	0,67	0,99
Cortico cont.	3	0	0,02

- Alors même que le diagnostic de trouble du métabolisme glucidique n'est pas porté, la glycémie deux heures après hyperglycémie provoquée orale est significativement plus haute : le diabète est donc précédé d'une phase d'intolérance au glucose. L'HbA1C est plus haute également mais pas significativement.
- La taille n'est pas significativement différente. Par contre la moyenne de poids est plus faible significativement. La fluctuation du poids au long de l'année n'est pas différente mais la variation du début à la fin de l'année montre une perte de poids plus importante, également significative.
- Le statut respiratoire, c'est-à-dire la moyenne des VEMS est plus faible chez les futurs diabétiques, non significativement. La variation du VEMS entre le début et la fin de l'année est significativement différente. Le nombre de cures d'antibiotique ayant été nécessaire n'est pas différent.
- Les futurs diabétiques ont reçu l'année avant leur diagnostic plus souvent des corticoïdes en continu.

3.1.2. Chez les intolérants au glucose

	INTOLERANTS n=10	Normoglycémiques n = 33	p
taille	1,64	1,68	0,26
poids/moy	53,72	56,19	0,49
poids/variation	-0,56	0,33	0,26
poids/E.T.	1,01	1,04	0,96
BMI	19,74	19,89	0,87
nb cure ABQ	3,67	3,32	0,60
ABQ continu	0	0,06	0,46
staph auréus	100%	97%	0,13
Hinfluenzae	0	12%	0,39
Pyo	87,5%	79%	0,18
protéus	12,5%	6%	0,27
b. cepacia	0	3%	0,65
st. Maltophilia	0	15%	0,42
Candida	0	9%	0,28
achromobacter			
x	25%	0	0,29
aspergillus	22%	24%	0,62
VEMS/moy	64,63	67,58	0,31
VEMS/variation	-1,64	-1,47	0,94
VEMS/moy/ET	3,90	6	0,18
nb cure cortico	1,33	0,67	0,13
cortico continu	0	0	

- nous n'avons pas pu recueillir suffisamment de résultats d'HGPO pour pouvoir les comparer avec ceux des normoglycémiques.
- Les paramètres de taille et de poids ne sont pas significativement différents en valeurs absolue et en variation sur l'année précédant le diagnostic.
- Les traitements antibiotiques ou par corticothérapie n'ont pas été différents.
- Les paramètres respiratoires, que ce soit le portage infectieux ou le VEMS (valeur absolue et variation) ne sont pas différents.

3.1.3. Les enfants

	Diabétiques n=9	Normoglycémiques n= 34	p
Poids/D.S./moy	-0,17	-0,90	0,82
Poids/D.S./variation	-0,26	-0,03	0,29
Poids/D.S./ET	0,39	0,76	0,77
Taille/D.S./moy	-0,32	-0,58	0,66
Taille/D.S./variation	-0,40	0,02	0,01
Taille/D.S./ET	0,21	0,13	0,06
Nb Cure ATB	6	5,3823	0,3514
ATB Continu	0	0	
Staph aureus	0	76%	0,0001
H influenzae	0	15%	0,27
Pyo	0	62%	0,01
MALTOPHILIA	10%	12%	0,75
Proteus	0	6%	0,55
B.cepacia	0	3%	0,68
Mycobactérie	0	0	
Candida	0	15%	0,27
Sporanox	0	12%	0,39
VEMS/ moy	64,85	79,04	0,01
VEMS:E.T.	6,045	7,29	0,23
VEMS/variation	-4,75	-0,17	0,05
Cures Cortico	0,17	0,59	0,60
Cortico cont.	0	0	

- Le poids n'est pas différent. La moyenne de la taille non plus mais au cours de l'année les enfants futurs diabétiques grandissent moins bien (diminution de la taille en déviation standard), la décroissance s'accélère. La croissance se fait de manière plus irrégulière, l'écart type étant également significativement plus important pour chaque patient.
- Dans notre série les enfants devant devenir diabétiques ne sont pas plus porteurs d'un type de germe, porteraient même moins de staphylocoque ou de pyocyanique.
- La prise en charge thérapeutique par antibiotiques et corticothérapie n'est pas différente.
- Leur état respiratoire est moins bon et s'altère plus vite, comme le démontrent le VEMS plus bas et sa variation plus importante.

3.2. Dans la pénultième année précédant le diagnostic

3.2.1. Adulte diabétique

	ADULTES DB 2 ANS AVANT DIAG n= 14	NORMOGLUCIDIQUES n=33	p
Taille	1,67	1,68	0,77
Poids/moy	54,43	56,19	0,61
Poids:variation	0,24	0,33	0,87
Poids: ET	0,53	1,04	0,15
BMI	19,78	19,89	0,91
Nb Cure ATB	3,92	3,32	0,48
ATB Continu	0,08	0,06	0,68
Staph aureus	17%	96,96%	0,01
haemophilus infl	0	12,12%	0,29
Pyo	83,3%	78,78%	0,51
proteus	0	6%	0,55
B cepacia	0	3%	0,55
maltophilia	0	15,15%	0,29
mycobacterie	0	0	
Candida	0	9%	0,16
Aspergillus	0	24,24%	0,36
VEMS/ moy	57,76	67,58	0,60
VEMS:E.T.	4,73	6	0,83
VEMS/variation	-3,04	-1,47	0,56
Cures Cortico	0,33	0,67	0,46
Cortico cont.	0,25	0	0,02

- Les moyennes de taille et de poids ne sont pas différentes, ainsi que leur variation ou leur fluctuation chez les patients qui devaient s'avérer diabétiques deux ans plus tard.
- Le portage bactérien est différent par une moindre présence de staphylocoque auréus.
- Le VEMS semble plus faible et semble s'altérer plus rapidement mais pas de façon significative cette fois.
- Les patients ne reçoivent pas plus d'antibiothérapie, pas plus de corticothérapie en cure mais plus fréquemment une corticothérapie continue.

3.2.2. Adultes intolérants au glucose

	Intolérants Glc n=10	Normoglycémiques n=33	p
Taille	1,64	1,68	0,26
poids/moy	55,03	56,19	0,76
poids/variation	-0,12	0,33	0,52
poids/E.T.	0,30	1,04	0,04
BMI	17,82	19,89	0,17
nb cure ABQ	2,78	3,32	0,60
ABQ continu	0%	6%	0,46
staph auréus	0,62	0,97	0,46
Pyocyanique	0,75	0,79	0,52
Hinfluenzae	0	0,12	0,39
Protéus	0	0,06	0,63
Acinétobacter	0	0	
st. Maltophilia	0,125	0,1515	0,77
b. cepacia	0	0,03	0,63
Mycobactérie	0	0	
Candida	0	0,09	0,25
aspergillus *	0,25	0,2424	0,52
VEMS/moy	67,38	67,58	0,85
VEMS/E.T.	6,33	6	0,36
VEMS/variation	-3,56	-1,47	0,63
nb cure cortico	0,33	0,67	0,51
cortico continu	0	0	0,61

- Quant aux paramètres auxologiques, le BMI paraît plus faible et la variation du poids plus péjorative chez les patients qui deviendront intolérants au glucose deux ans plus tard, mais ce n'est pas significatif.
- La prise en charge thérapeutique par antibiotique et par corticothérapie n'est pas différente.
- Le portage infectieux est le même.
- Le VEMS n'est pas différent, semble décroître plus vite mais non significativement. Il ne fluctue pas plus.

3.2.3. Les enfants

	ENFANTS 2 ANS AVANT DB n = 9	NORMOGLUCIDIQUES N = 34	P
Poids/moy (DS)	-0,17	- 0,90	0,28
Poids/E.T. (DS)	0,51	0,76	0,86
Poids/variation (DS)	-0,78	- 0,03	0,001
Taille/moy(DS)	-0,04	- 0,58	0,46
Taille/E.T.(DS)	0,26	0,13	0,03
Taille/variation (DS)	-0,44	0,02	0,02
Nb Cure ATB	4,8	5,38	0,71
ATB Continu	0,25	0	0,001
Staph aureus	0	76%	0,0004
Pyo	25%	62%	0,17
MALTOPHILIA	0	11,7%	0,43
Proteus	0	6%	0,59
B,cepacia	0	3%	0,71
H. Influenzae	25%	15%	0,36
Aspergillus	0	12%	0,43
VEMS/ moy	65,48	79,03	0,05
VEMS:E,T,	4,08	7,29	0,43
VEMS/variation	-7	- 0,17	0,01
Cures Cortico	2	0,59	0,719
Cortico cont,	0	0	

- Les enfants pour qui on posera un diagnostic de diabète deux ans plus tard ont une variation de poids plus péjorative, avec une décroissance plus rapide. De même leur taille exprimée en déviation standard décroît plus vite, et connaît des fluctuations plus importantes.
- Ils semblent moins porteurs de staphylocoque auréus.
- Leurs paramètres respiratoires sont moins bons déjà deux ans avant de présenter des troubles du métabolisme glucidique : le VEMS moyen est plus faible, et le devient de plus en plus avec une décroissance plus rapide.

4. Prise en charge thérapeutique

4.1. Suivi

4.1.1. Médical

Tous les patients pour lesquels un diagnostic de diabète a été porté ont été adressés à un diabétologue. On peut donc présumer que les modalités de suivi correspondent avec celles des diabétiques d'autre origine. Toutefois on ne connaît pas précisément les détails de ce suivi faute d'avoir accès à l'ensemble des dossiers (patients suivis en externe voire dans d'autres villes...).

On ne peut donc décrire les règles hygiéno diététiques préconisées par les endocrinologues, la quantité d'autocontrôles glycémiques journaliers demandés, la fréquence des consultations par la suite...

4.1.2. Diététique

Par contre un suivi au moins annuel par une diététicienne est poursuivi. Les conseils prodigués insistent sur le maintien d'un régime hypercalorique. Il faut par contre réaliser trois repas et trois collations par jour et éviter les grignotages. Les sucres rapides doivent être pris autant que possible en fin de repas.

4.1.3. Biologique

Une glycémie veineuse est réalisée en moyenne 3 fois par an chez le diabétique, soit deux fois plus que chez le normo glucidique.

L'hémoglobine glyquée est réalisée en moyenne une fois et demi par an chez le diabétique adulte (sous réserve de dosages en externe dont nous ne disposerions pas). Sa moyenne est de 5,9%.

Chez l'enfant le dosage est réalisé 3 fois par an. Sa moyenne est de 5,8%.

4.1.4. Bilan des complications microangiopathiques

La microalbuminurie est dosée au moins annuellement, en moyenne 1,3 fois par an. Elle est, dans tous les cas sauf un, inférieure à 30mg/24h dans notre population.

Nous ne disposons pas de résultats de fond d'œil sans pouvoir affirmer qu'ils ont ou pas été réalisés compte tenu du suivi à l'extérieur du centre.

Une patiente au moins présenterait une rétinopathie diabétique, ainsi qu'un syndrome néphrotique dont l'origine diabétique n'est pas certaine.

4.2. Traitement

4.2.1. Pour les adultes

4.2.1.1. Les diabétiques

Sur 14 patients :

- Sept sont traités par insuline
 - deux ont un schéma avec deux insulines intermédiaires (NPH) par jour
 - un a un schéma avec deux analogues lent (Levemir)
 - deux ont un schéma « optimisé » à 4 injections par jour
 - le schéma des deux autres n'est pas rapporté dans le dossier.
- Deux sont traités par Novonorm (Repaglinide)
- Onze sont sous diététique seule, soit que le trouble métabolique soit considéré comme débutant, soit qu'ils aient refusé l'insuline ou soit que les résultats aient été considéré comme à contrôler (bilan pratiqué au moment d'une décompensation infectieuse ou d'une corticothérapie).

La posologie moyenne d'insuline est de 28UI /jour, soit de 0,475UI/kg/jour.

4.2.1.2. Les intolérants au glucose

Aucun n'a de traitement médicamenteux. Trois ont reçu des conseils diététiques adaptés : limiter les grignotages et les sucres rapides.

4.2.2. Les enfants

- Quatre sont traités par insuline :
 - o Trois ont un schéma à deux injections par jour, un par insuline intermédiaire, deux avec prémix.
 - o Une a un schéma optimisé à quatre injections par jour
- Deux ont un traitement oral par Novonorm
- Quatre n'ont pas de traitement médical, là encore surtout parce que le bilan a été réalisé lors d'une période infectieuse ou d'une corticothérapie et donc considéré comme non interprétable et à contrôler.

V. DISCUSSION

Les troubles du métabolisme glucidiques liés à la mucoviscidose sont une entité relativement récente, complication inhérente à l'accroissement de la survie de cette maladie génétique du fait d'une amélioration de la prise en charge.

Les données de la littérature sont de ce fait assez inhomogènes, les études reposant sur de petits effectifs étant parfois contradictoires.

Notre propos était de considérer le groupe des diabétiques et intolérants au glucose parmi les mucoviscidosiques suivis à Nantes. Nous voulions déterminer l'épidémiologie de cette maladie et quelles en étaient les conséquences. Nous nous demandions s'il y avait eu des signes avant coureurs qui auraient pu permettre d'envisager le diagnostic précocement d'une part, et pouvant correspondre à un retentissement précoce de la maladie par ailleurs.

Les modalités de suivi et de traitement ont également été étudiées.

Quinze pour cent des enfants sont diabétiques. Parmi les adultes vingt cinq pour cent des adultes sont diabétiques, auxquels il faut ajouter 18% d'intolérants au glucose soit 43% de troubles du métabolisme glucidique.

Il faut prendre en compte que notre étude est rétrospective. Les adultes ont été dépistés par une HGPO systématiquement ainsi que l'ANAES l'a recommandé en 2002, mais les enfants n'ont eu de test que lorsqu'il existait une suspicion clinique.

Il existe, comme on le retrouve dans la littérature, un accroissement de fréquence avec l'âge.

Par contre la fréquence d'apparition de CFRD est la même chez les hommes et les femmes. Ceci était controversé dans la littérature, certains retrouvant une prédominance féminine, mais avec un biais lié à l'âge plus avancé des femmes dans les études.

On ne retrouve pas une plus grande fréquence de la mutation delta F 508 chez les sujets diabétiques que dans la population mucoviscidosique générale. Toutefois tous les sujets diabétiques ou intolérants portent delta F 508 à l'état homo ou hétérozygote. Peut être nos effectifs sont ils trop faibles pour qu'une fréquence plus grande que dans la population générale mucoviscidosique ressorte.

La profondeur de l'insuffisance pancréatique mesurée par la consommation de Créon n'est pas différente chez les adultes comme les enfants. Ceci rejoint les études autopsiques ne retrouvant pas de lésions pancréatiques plus importante chez les CFRD que chez les autres mucoviscidosiques, et suggérant donc que d'autres mécanismes soient impliqués dans l'apparition de ces troubles métaboliques.

La fréquence des lésions pancréatiques liées à la mucoviscidose n'est pas plus élevée chez l'adulte diabétique. Il a été rapporté dans d'autres cas notamment les cirrhoses post hépatite C que les hépatopathies pouvaient jouer dans l'apparition de diabète. Chez l'enfant on obtient une différence significative... du fait d'un sujet cirrhotique, ce qui ne nous parait pas interprétable.

La prise d'une corticothérapie continue est par contre significativement plus fréquente chez les diabétiques, quelque soit leur âge.

Au total, il ressort de notre étude que le diabète est favorisé par l'âge, est indépendant du sexe, et à priori qu'il ne semble pas lié exclusivement à l'insuffisance pancréatique encore qu'il ne se développe que chez des insuffisants pancréatiques (ce qui a bien été démontré dans des recherches antérieures). La plus grande fréquence de corticothérapie continue peut signer une maladie plus grave et donc plus souvent compliquée de troubles métaboliques, ou correspondre à une toxicité directe de la corticothérapie sur la sensibilité à l'insuline.

Les patients dysmétaboliques ne portent pas plus delta F 508, mutation largement majoritaire dans la population générale. Cependant aucun d'entre eux n'est indemne de cette mutation.

L'évaluation du retentissement clinique du CFRD pâtit du caractère rétrospectif de notre étude, puisque nous ne pouvons donner de chiffre de mortalité (majorée de 60% dans plusieurs études avec là encore un plus grand préjudice pour les femmes).

L'état nutritionnel semble se détériorer plus vite, avec une décroissance du poids tendant à être significative dans les trois groupes (valeur exprimée en déviation standard chez l'enfant).

Chez l'enfant on observe surtout un infléchissement de la vitesse de croissance et une irrégularité de cette croissance.

Par contre on ne note pas d'éléments biologiques expliquant cette différence, les carences ne sont pas plus fréquentes, et ne sont pas différentes.

Du point de vue du retentissement respiratoire, le VEMS n'est significativement plus faible que chez les enfants. Les valeurs sont également bien inférieures chez l'adulte mais ce n'est pas significatif. Chez l'enfant, le VEMS s'améliore après le diagnostic de diabète, ce qui suggère que le traitement du diabète favorise l'amélioration des paramètres respiratoires.

La prise en charge thérapeutique des infections n'est là encore différente que chez l'enfant : les diabétiques sont plus assujettis à une antibiothérapie continue. Ce type de traitement tend aussi à être plus fréquent chez l'adulte intolérant au glucose.

Le choix d'un traitement de fond et la quantité d'aérosols préconisés ne sont pas différents lorsqu'on réunit les trois groupes.

De même le portage bactérien est similaire à la population générale.

Au total, le retentissement de ces troubles métaboliques est surtout quantifiable chez l'enfant tant d'un point de vue nutritionnel (infléchissement de la courbe de poids et de croissance) que respiratoire (VEMS inférieur).

Chez l'adulte, le poids tend à diminuer plus vite que chez le normoglycémique, mais les paramètres respiratoires ne sont pas significativement modifiés.

Pour évaluer les facteurs de risque et/ou facteurs prédictifs de l'apparition de ces troubles métaboliques, on s'est intéressé aux valeurs de tests de dépistage.

Ainsi l'adulte diabétique un an avant le diagnostic présentait une intolérance au glucose, avec des valeurs de glycémie à 2 heures d'une HGPO significativement plus élevées, ce qui avait déjà été démontré dans la littérature. L'hémoglobine glyquée n'est par contre pas différente ce qui confirme qu'elle n'est pas un bon outil de dépistage chez ces patients.

D'un point de vue nutritionnel, le poids est inférieur et diminue beaucoup plus rapidement chez l'adulte futur diabétique. Ces différences existent mais ne sont pas significatives chez le futur intolérant.

Chez l'enfant on assiste à un infléchissement de la courbe de croissance avec une croissance devenant très irrégulière, non seulement dans l'année avant le diagnostic mais également dans l'avant dernière année.

Il n'y a pas plus de carence biologique.

Le VEMS décroît plus vite chez l'adulte comme chez l'enfant exposés à devenir diabétiques. Il est statistiquement plus faible chez l'enfant.

Il est difficile de dire si ces anomalies sont signe de troubles du métabolisme débutants et déjà délétères (en faveur de cette hypothèse : HGPO non identique, amélioration après la prise en charge chez l'adulte) ou d'une maladie plus avancée aux nombreux retentissements dont le diabète... Toujours est-il qu'une perte de poids chez l'adulte et un infléchissement de la croissance staturo-pondérale chez l'enfant, une diminution rapide du VEMS quel que soit l'âge

doivent faire évoquer le diagnostic de troubles du métabolisme glucidique et pratiquer une HGPO.

La plus grande utilisation de corticothérapie continue chez l'adulte et de cures de corticoïdes chez l'enfant qui vont devenir diabétiques pose la question d'un rôle de ce traitement dans la genèse du diabète. L'autre possibilité là aussi est que ces traitements lourds soient simplement les marqueurs d'une maladie plus grave exposant à plus de complications notamment métaboliques.

On n'observe pas plus d'infections pulmonaires, alors qu'elles sont généralement corrélées au VEMS et que dans la littérature elles sont plus fréquentes dans les mois ou années précédant le diabète. Il est possible que notre recueil soit incomplet, notamment chez les adultes pour lesquels le diabète a parfois été diagnostiqué longtemps avant notre étude, certains éléments du dossier ayant pu être égarés ou séparés du dossier principal, les données informatiques n'étant pas colligées de manière exhaustive voire pas du tout il y a quelques années.

Dans notre série, au contraire de la littérature, l'indice de masse corporelle n'est pas différent. Cela dit la taille ne se modifiant plus chez l'adulte par définition, et le poids étant plus faible, cette absence de différence est vraisemblablement due à une insuffisance d'effectif.

Nous rappelons que dans les études de la littérature comme dans notre travail l'HGPO est pathologique de manière précoce, au contraire de l'hémoglobine glyquée qui n'est donc pas à proposer comme moyen de dépistage ni pour décider de traiter ou pas.

En ce qui concerne la prise en charge il est regrettable que nous ne puissions être plus précis sur le suivi diabétologique proposé aux patients diagnostiqués comme ayant des troubles du métabolisme glucidique, celui-ci étant organisé hors du centre nantais.

Néanmoins aucune complication micro ou macroangiopathique n'a été rapportée.

La thérapeutique est majoritairement de l'insuline. Seuls deux enfants et deux adultes ont un anti diabétique oral, un glinide, qui est celui préconisé lors des recommandations de l'ANAES sous réserve d'un défaut de preuve quant à son efficacité. Les autres patients traités ont des schémas variables d'insuline, de deux à quatre injections.

On note une divergence par rapport aux recommandations : aucun n'a de schéma avec uniquement des analogues rapides au repas. Cela peut être dû au refus par certains patients de réaliser trois injections par jour. On peut aussi supposer que le diagnostic n'a été fait (ou la décision de traiter n'a été prise) qu'au stade de diabète avec hyperglycémie à jeun. De fait quelques rares études ont fait la preuve d'un retentissement clinique du diabète sans hyperglycémie à jeun, et ce n'est que depuis le texte de l'ANAES de novembre 2002 que cette prise en charge est recommandée (en 1998 une conférence de consensus n'appuyait pas ce point de vue faute de preuve).

Deux questions principales restent posées :

- D'une part quelle valeur pathologique donner à des glycémies ou une HGPO anormale au décours d'un épisode aigu infectieux ou d'une corticothérapie ? Dans le dépistage d'autres types de diabète on se contente de renouveler le test, mais on sait dorénavant que la multiplication des infections et la prise répétée voire continue de corticoïdes sont fréquentes dans les CFRD et dans les années en précédant le diagnostic...

L'ANAES préconise de traiter par insuline tout au long de l'épisode aigu et de contrôler à distance, mais il n'est pas évident de faire accepter au patient ce traitement sans lui laisser le temps de réfléchir...

Parmi les adultes aux troubles métaboliques de notre étude, plusieurs sont considérés comme « à contrôler ultérieurement », ce qui est raisonnable si le contexte était très inhabituel au moment du test, mais le délai reste à définir.

Il faut noter qu'une hospitalisation semble un moment intéressant pour réaliser une HGPO, le patient étant disponible de toute façon, mais que ces hospitalisations sont liées en général à une décompensation et aboutissent parfois à de nouveaux résultats dits ininterprétables... Il nous semble que toute HGPO pathologique réalisée au moment d'une décompensation doit être suivie dans les trois mois par un nouveau test.

- D'autre part quelle prise en charge proposer aux patients intolérants au glucose, dont on sait que certains deviendront diabétiques (puisque les diabétiques ont eu des HGPO compatibles avant leur diagnostic) mais que ces anomalies biologiques ne sont que transitoires pour d'autres... Notre travail a mis en évidence un retentissement clinique de ces anomalies métaboliques, notamment un poids diminuant plus vite. L'ANAES préconise de mettre d'ores et déjà en place une éducation diététique. Cette mesure aurait au moins le bénéfice de préparer le sujet au risque de développer un diabète ultérieurement. Et si ce diabète survient, l'éducation est partiellement faite.

Conclusion

Le diabète lié à la mucoviscidose est une entité d'autant plus fréquente que la survie augmente du fait de l'amélioration des soins.

Nous n'avons pas retrouvé de différence en fonction du sexe ou de la mutation encore que tous les CFRD portent la mutation Delta F 508.

Dans notre étude on retrouve un retentissement nutritionnel (poids diminuant chez les adultes, courbe de croissance s'infléchissant et devenant irrégulière chez les enfants) et respiratoire chez l'enfant (VEMS plus faible).

L'intérêt d'une prise en charge précoce repose sur un poids significativement inférieur et diminuant rapidement chez les adultes allant devenir diabétiques, une croissance s'infléchissant et devenant irrégulière chez l'enfant, un VEMS diminuant rapidement à tout âge un an avant que le diagnostic soit posé.

Chez l'enfant le VEMS est même inférieur à celui des normoglycémiques deux ans avant que le diagnostic soit posé et la maladie prise en charge.

Le diagnostic se fait conformément aux recommandations de l'ANAES de novembre 2002 sur une hyperglycémie provoquée orale qui est dans notre travail déjà différente du groupe normoglycémique un an avant que le diagnostic soit posé, nous confirmons que l'hémoglobine glyquée est un mauvais paramètre de dépistage.

La prise en charge des patients nantais diabétiques repose essentiellement sur l'insulinothérapie avec 2 à 4 injections quotidiennes. Les glinides ont été instaurés quelques fois lorsque les troubles étaient minimes ou que le patient refusait l'insuline, avec semble-t-il une bonne efficacité.

Les deux interrogations concernent la prise en charge des intolérances au glucose et des troubles du métabolisme glucidiques concomitants d'une décompensation respiratoire ou d'une corticothérapie.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Lanng S. Glucose intolerance in cystic fibrosis patients. *Paediatr Respir Rev* 2001;2(3):253-9.
2. Rosenecker J, Eichler I, Kuhn L, Harms HK, von der Hardt H. Genetic determination of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. Multicenter Cystic Fibrosis Study Group. *J Pediatr* 1995;127(3):441-3.
3. Mosnier-Pudar H. [Question 4. What diagnostic and therapeutic strategies in glucose metabolism disorders in the course of cystic fibrosis? Diabetes and cystic fibrosis: physiopathology and diagnostic criteria for glucose metabolism disorders]. *Arch Pediatr* 2003;10 Suppl 3:462s-8s.
4. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros* 2004;3(4):209-22.
5. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr* 2005;146(5):681-7.
6. Azzopardi K, Lowes L. Management of cystic fibrosis-related diabetes in adolescence. *Br J Nurs* 2003;12(6):359-63.
7. Yung B, Noormohamed FH, Kemp M, Hooper J, Lant AF, Hodson ME. Cystic fibrosis-related diabetes: the role of peripheral insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Diabet Med* 2002;19(3):221-6.
8. Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes* 1994;43(8):1020-6.
9. Holl RW, Heinze E, Wolf A, Rank M, Teller WM. Reduced pancreatic insulin release and reduced peripheral insulin sensitivity contribute to hyperglycaemia in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1995;154(5):356-61.
10. Couce M, O'Brien TD, Moran A, Roche PC, Butler PC. Diabetes mellitus in cystic fibrosis is characterized by islet amyloidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(3):1267-72.
11. Lanng S. Glucose intolerance in cystic fibrosis. *Dan Med Bull* 1997;44(1):23-39.
12. Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998;133(1):10-7.
13. Lanng S. Diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8(8):744-7.
14. Lanng S, Thorsteinsson B, Pociot F, et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: genetic and immunological markers. *Acta Paediatr* 1993;82(2):150-4.
15. Jensen P, Johansen HK, Carmi P, Hoiby N, Cohen IR. Autoantibodies to pancreatic hsp60 precede the development of glucose intolerance in patients with cystic fibrosis. *J Autoimmun* 2001;17(2):165-72.
16. Hardin DS, Leblanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281(5):E1022-8.
17. Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbough S, Seilheimer DK. Insulin resistance is associated with decreased clinical status in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997;130(6):948-56.
18. Gelfand IM, Eugster EA, Haddad NG. Infancy-onset cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(10):2593-4.
19. Solomon MP, Wilson DC, Corey M, et al. Glucose intolerance in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003;142(2):128-32.
20. Cucinotta D, De Luca F, Scoglio R, et al. Factors affecting diabetes mellitus onset in cystic fibrosis: evidence from a 10-year follow-up study. *Acta Paediatr* 1999;88(4):389-93.

21. Garagorri JM, Rodriguez G, Ros L, Sanchez A. Early detection of impaired glucose tolerance in patients with cystic fibrosis and predisposition factors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(1):53-60.
22. Derbel S, Doumaguet C, Hubert D, et al. Calpain 10 and development of diabetes mellitus in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2006;5(1):47-51.
23. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(3 Pt 1):891-5.
24. Rolon MA, Benali K, Munck A, et al. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr* 2001;90(8):860-7.
25. Allen HF, Gay EC, Klingensmith GJ, Hamman RF. Identification and treatment of cystic fibrosis-related diabetes. A survey of current medical practice in the U.S. *Diabetes Care* 1998;21(6):943-8.
26. Moran A, Hardin D, Rodman D, et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;45(1):61-73.
27. Holl RW, Buck C, Babka C, Wolf A, Thon A. HbA1c is not recommended as a screening test for diabetes in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2000;23(1):126.
28. Yung B, Kemp M, Hooper J, Hodson ME. Diagnosis of cystic fibrosis related diabetes: a selective approach in performing the oral glucose tolerance test based on a combination of clinical and biochemical criteria. *Thorax* 1999;54(1):40-3.
29. Hunkert F, Lietz T, Stach B, Kiess W. Potential impact of HbA1c determination on clinical decision making in patients with cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(6):1008-10.
30. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, Hodson ME, Geddes DM, Baker EH. Relationship between glycosylated haemoglobin and mean plasma glucose concentration in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2006;5(1):27-31.
31. Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2005;28(9):2141-4.
32. Bretones. stratégies diagnostiques et thérapeutiques des troubles du métabolisme glucidique au cours de la mucoviscidose. lyon sud: centre hospitalier Lyon Sud; 2003.
33. Moran A, Milla C. Abnormal glucose tolerance in cystic fibrosis: why should patients be screened? *J Pediatr* 2003;142(2):97-9.
34. Moran A. Diagnosis, screening, and management of cystic fibrosis-related diabetes. *Curr Diab Rep* 2002;2(2):111-5.
35. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Understanding cystic-fibrosis-related diabetes: best thought of as insulin deficiency? *J R Soc Med* 2004;97 Suppl 44:26-35.
36. Moran A, Phillips J, Milla C. Insulin and glucose excursion following premeal insulin lispro or repaglinide in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(10):1706-10.
37. Rosenecker J, Eichler I, Barmeier H, von der Hardt H. Diabetes mellitus and cystic fibrosis: comparison of clinical parameters in patients treated with insulin versus oral glucose-lowering agents. *Pediatr Pulmonol* 2001;32(5):351-5.

RESUME

La mucoviscidose est la maladie génétique autosomique dominante la plus fréquente. L'espérance de vie des sujets atteints augmente avec l'amélioration de la prise en charge pulmonaire et nutritionnelle. Le diabète lié à la mucoviscidose (CFRD), dont la prévalence est liée à l'âge augmente également, touchant 50% des patients de plus de 35 ans.

Nous avons étudié rétrospectivement dans la population mucoviscidosique suivie à Nantes l'épidémiologie des patients atteints de CFRD et d'intolérance au glucose, leur évolution par rapport aux normoglycidiens au niveau de l'état général, des paramètres nutritionnels et pulmonaires. Nous avons également colligé les données dans les deux ans ayant précédé le diagnostic de troubles métaboliques. Les enfants étaient étudiés séparément des adultes.

Sur 97 mucoviscidosiques de plus de 10 ans, il y a 40 enfants dont 15% diabétiques, et 57 adultes dont 24,56% diabétiques et 17,54% intolérants au glucose.

Les CFRD adultes étaient plus âgés que les normoglycidiens. Pas de différence de sex ratio. Pas de différence dans les mutations mais tous les CFRD portaient Delta F 508.

Il existe une diminution du poids plus importante chez les adultes diabétiques, un infléchissement de la courbe de croissance et une diminution de la fonction respiratoire chez l'enfant.

Dans l'année précédant le diagnostic, l'adulte CFRD présente un poids inférieur et diminuant plus vite. Dans les deux ans précédant le diagnostic, l'enfant a une vitesse de croissance altérée et une diminution rapide du VEMS.

Le diagnostic se fait conformément aux recommandations de l'ANAES sur une hyperglycémie provoquée orale annuelle chez les sujets de plus de 15 ans, et entre 10 et 15 ans en cas de symptomatologie évocatrice. La prise en charge est surtout basée sur l'insulinothérapie, pas de complications microangiopathiques du diabète dans notre population.

MOTS- CLES

Mucoviscidose, Diabète, CFRD, Nutrition, VEMS, Insulinothérapie