

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2016

N° 125

T H E S E

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Pédiatrie

par

Vanessa MENUT
Née le 5 juin 1988 à Grenoble

Présentée et soutenue publiquement le 16 septembre 2016

« Association entre altération respiratoire et nutritionnelle
et troubles de régulation glycémique, chez des enfants atteints de mucoviscidose.
Etude préliminaire bicentrique »

Président : Monsieur le Professeur Régis COUTANT

Directeur de thèse : Madame le Docteur Emmanuelle CALDAGUES

Membres du jury : Madame le Professeur Christèle GRAS LE GUEN
Monsieur le Professeur Jean-Christophe ROZE
Madame le Docteur Tiphaine BIHOUEE

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Régis Coutant,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, merci pour votre disponibilité et votre écoute, pour la qualité de la formation clinique et scientifique que vous m'avez apportée et pour votre aide à la concrétisation de ce projet. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance la plus sincère.

A Madame le Docteur Emmanuelle Caldaguès,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir fait découvrir un nouvel aspect de l'endocrinologie pédiatrique. Merci pour ta confiance, pour tes conseils avisés et pour ton soutien dans ce début d'assistantat.

A Madame le Professeur Christèle Gras Le Guen,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury, merci pour votre écoute, votre soutien et votre disponibilité tout au long de mon internat. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jean-Christophe Rozé,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, veuillez trouvez ici ma sincère gratitude.

A Madame le Docteur Tiphaine Bihouée,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, merci pour ton aide et pour avoir été à l'initiative de ce travail.

A Madame le Docteur Valérie David, à Madame Dominique Chevalier et à l'ensemble de l'équipe du CRCM de Nantes,

Merci pour votre accueil et votre aide précieuse, c'est un plaisir de travailler avec vous et votre bonne humeur au sein du CRCM.

A Madame le Docteur Françoise Troussier et Madame Martine Chiffolleau du CRCM d'Angers,

Merci chaleureusement pour votre aide dans ce projet.

A Madame le Docteur Sabine Baron,

Merci pour tout ce savoir transmis, pour ta disponibilité, pour ton éthique et ton sens clinique, pour tes conseils et ta gentillesse, pour ta confiance et pour m'avoir fait découvrir les bases essentielles de l'éducation thérapeutique.

A Mesdames les Docteurs Isabelle Hazart et Marylène Caquard,

Merci pour votre présence, vos conseils, votre soutien et vos encouragements au cours de ces derniers mois, c'est un plaisir de travailler avec vous.

A l'ensemble des membres de l'équipe de diabétologie du CHU de Nantes, Christine, Anne et Solène,

Merci pour votre gentillesse et pour m'avoir permis d'élargir mes connaissances en éducation thérapeutique, en diététique et en psychologie.

A mes parents,

Ces quelques lignes ne suffisent pas à vous remercier pour votre soutien inconditionnel, pour votre amour et votre patience, pour les valeurs que vous m'avez transmis et pour votre présence de tous les instants.

A ma sœur, Marlène,

Merci pour ton éternel optimisme, pour pouvoir compter sur toi tout le temps et pour n'importe quoi, pour l'assistance informatique à distance (!), pour tous les moments que l'on partage, pour l'amour que l'on se porte et qui n'a pas de prix.

A ma famille,

Merci pour ces beaux et bons moments partagés ensemble et pour vos encouragements qui m'ont motivé durant toutes ces années d'étude.

A Guillaume,

Merci pour ta patience, ton amour, ton soutien au quotidien et ton optimisme au cours de ces derniers mois. Merci pour tous ces projets et pour la vie que l'on se construit.

A mes amis,

Mymy et Nico, merci pour cette précieuse et belle amitié, pour avoir toujours été là pour moi au cours de ces quatre dernières années, pour tous ces bons moments partagés.

A l'ensemble de la **Foncky Family** : **Maud, Jean, Julie, Kathoune, Jean-Charles, Jess, Manu, Marie et Jean-Charles**. Notre amitié, nos week-end bretons, soirées, vacances, coups de blues et fous rires partagés ont rendu cet internat inoubliable.

A mes co-internes et surtout amis, **Marie, Laure, Louis-Marie, Pauline, Morgane, Mélanie, Julie, Nico, Pauline et Xavier**, merci pour votre soutien, et pour les moments partagés à l'hôpital et en dehors.

A **Julie, Julie, Cécile, Fanny, Sophie et Tiphaine**, pour ces bons souvenirs d'externat, pour nos soirées top-chef et notre amitié qui ont rendu la D4 plus facile.

A mes copines de toujours, **Céline et Laura**, pour votre infaillible amitié et soutien malgré la distance, pour nos voyages, pour nos nombreux souvenirs, pour votre générosité, Merci.

A **Dolorès**, merci d'avoir accepté de corriger en un temps record les multiples fautes d'orthographe du mémoire et de la thèse.

A toutes les blouses blanches, médecins, infirmières et auxiliaires, que j'ai croisé durant ces années à Nantes, Grenoble, Angers et Saint Nazaire et qui m'ont fait aimé la médecine, la pédiatrie et le travail en équipe.

Table des matières

INTRODUCTION	5
PATIENTS ET METHODE	9
RESULTATS	12
DISCUSSION	24
CONCLUSION	30
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	31

Abréviations:

ADA : American Diabetes Association

AUC : Area Under the Curve, Aire Sous la Courbe

CRCM : Centre de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose

DLM : Diabète lié à la mucoviscidose

EFR : Explorations Respiratoires Fonctionnelles

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HGPO : Hyperglycémie Provoquée Orale

IMC : Indice de Masse Corporel

ISPAD : International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes

VEMS : Volume Expiratoire Maximum Seconde

Introduction

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques symptomatiques dès l'âge pédiatrique dans les populations occidentales (1). Cette maladie atteint 1/4932 enfants chaque année en France (2). Elle est due à une mutation du canal chlore CFTR présent à la surface des cellules épithéliales respiratoires, gastro-intestinales, hépatiques et pancréatiques. Du fait de l'augmentation de la durée de vie des patients atteints de mucoviscidose, le diabète lié à la mucoviscidose (DLM ou Cystic Fibrosis Related Diabetes) est devenu la 1^{ère} comorbidité de cette pathologie. La physiopathologie de ce diabète ainsi que ses conséquences sont complexes. L'insuffisance pancréatique exocrine conduit à une insulinopénie par différents mécanismes : diminution de la masse cellulaire bêta par autodigestion et stress oxydatif, dysfonction cellulaire bêta par des phénomènes pro-inflammatoires liés à l'hyperglycémie, diminution de l'insulino-sécrétion, altération de la sécrétion gastro-intestinale d'incrétines pro-insulino-sécrétrices (3). L'incidence du DLM augmente avec l'âge et atteint environ 50% des patients à l'âge de 30 ans (3). Il existe une surmortalité chez ces patients : le taux de mortalité est de 4,2 % personnes-années chez les patients atteints de mucoviscidose et de diabète contre 1,5 % personnes-années chez les patients atteints de mucoviscidose seule. Le DLM augmente de 1,31 le risque de décès (4). Cette surmortalité s'explique par deux phénomènes principaux : une dégradation du statut nutritionnel et une dégradation du statut respiratoire. Cette altération respiratoire s'explique par une colonisation bactérienne à des germes invasifs tels que *P.Aeruginosa* et *S.Maltophilia*, qui rend les exacerbations plus fréquentes. Cette altération respiratoire est reflétée par une diminution du Volume d'Expiration Maximum Seconde (VEMS) lors des Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR). De même que pour la physiopathologie, la présentation clinique du diabète lié à la mucoviscidose est très différente de celle du diabète de type 1 ou de type 2. L'évolution est

lente et insidieuse et il n'existe pas de phénomène de décompensation acido-cétosique (3,5,6). Le diagnostic est donc d'autant plus difficile.

Les recommandations internationales de dépistage émises en 2010 par l'American Diabetes Association (ADA) and the Pediatric Endocrine Society, préconisent un dépistage systématique du DLM dès l'âge de 10 ans, ou avant en cas de dégradation clinique inexplicée, pulmonaire ou respiratoire (7). Le test diagnostic de référence est l'Hyperglycémie Provoquée Orale (HGPO), par ingestion de 1,75g/kg de glucose (maximum 75 grammes), avec analyse de la glycémie à 0 (T0) et 120 (T120) minutes. Ce test permet de classer les patients en trois groupes: HGPO normale, intolérance au glucose et diabète (5). Cependant, les troubles de régulation glycémique précédant l'apparition d'un diabète lié à la mucoviscidose ne sont pas dépistés par l'HGPO. Ces troubles glycémiques apparaissent dans les 5 ans avant un réel diabète et sont associés à une altération du VEMS et à une moins bonne prise pondérale (6,8,9). Il existerait une altération pulmonaire et nutritionnelle à partir de glycémies supérieures à 8 mmol/L (10). Dans leur revue de la littérature parue en 2012, Waugh et al. suggèrent donc que le test de dépistage permette de repérer et d'intervenir dès le stade d'intolérance glucidiques (11). Ceci rend le dépistage d'autant plus difficile que le test diagnostic de référence, l'HGPO avec analyse de la glycémie à 0 et 120 minutes, a des limites de sensibilité.

En 2014, l'International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) a réactualisé ses recommandations concernant le dépistage du DLM (12). L'intérêt de doser la glycémie toutes les 30 minutes au cours de l'HGPO était évoqué, suite à plusieurs études ayant montré une supériorité de ce test à dépister les troubles de régulation glycémique et à prédire une dégradation clinique. Brodsky and al. (13) ont montré que l'étude de la glycémie à 60 minutes (T60) lors de l'HGPO, permettait de diagnostiquer des troubles de régulation glycémique appelés « INDET » ou « indéterminé », que l'analyse glycémique à T0 et T120 ne les mettait

pas en évidence. Ce groupe « INDET » désigne les patients ayant des glycémies à T0 et T120 normales mais une glycémie à T60 supérieure à 2 g/L. Cette étude montrait qu'une glycémie à T60 pathologique était un marqueur précoce de détérioration de la fonction respiratoire. Un test diagnostique alternatif à l'HGPO est la réalisation d'un enregistrement continu de la glycémie ou holter glycémique. Leclercq et al. (14) ont montré que 1/3 des patients ayant un test d' HGPO normal (avec une analyse glycémique seulement à T0 et T120) avaient un holter glycémique pathologique et des excursions glycémiques supérieures à 2 g/L. Ces patients avaient une altération de l'état respiratoire significativement plus marquée que ceux avec un holter normal. Khummar et al. (15) ont comparé l'HGPO avec analyse glycémique à T0 et T120 au holter glycémique chez des enfants suivis au Centre de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose (CRCM) du CHU de Marseille. Le holter glycémique apparaissait être un test diagnostique plus sensible dans le diagnostic des troubles de régulation glycémique et prédictif de l'évolution vers le diabète lié à la mucoviscidose. Ces études remettent donc en cause la sensibilité de l'HGPO standard c'est à dire avec analyse de la glycémie à T0 et T120 min. L'HGPO avec analyse de la glycémie à 0, 60 et 120 minutes semble être un test plus performant pour le diagnostic des troubles précoces de régulation glycémique, en identifiant un nouveau groupe de patients appelés « INDET ». Enfin, le holter glycémique semble être un test de dépistage précoce et sensible des anomalies de régulation glycémique post-prandiales immédiates, mais il n'est pas utilisé en pratique courante et non recommandé par les sociétés savantes.

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'association entre deux paramètres d'aggravation respiratoire et nutritionnelle et les résultats obtenus avec l'HGPO (analyse glycémique à T0, T60 et T120) et le holter glycémique. Les deux paramètres d'aggravation clinique choisis sont l'Indice de Masse Corporel (IMC) et le VEMS. Les objectifs secondaires

sont de comparer les classifications des troubles glycémiques des patients obtenues avec chacun des deux tests et de décrire les résultats biologiques et cliniques observés.

Patients et Méthode

Notre étude est une étude bicentrique et rétrospective. Nous avons inclus tous les enfants suivis aux CRCM des CHU de Nantes et d'Angers, ayant fait l'objet d'une HGPO avec dosage de la glycémie à jeun, à 60 et 120 min. La période d'inclusion était comprise entre octobre 2014 et juin 2016 pour les patients du CRCM du CHU de Nantes, et entre mai 2015 et juin 2016 pour les patients du CRCM du CHU d'Angers. Les critères d'inclusion étaient ceux motivant la réalisation d'une HGPO, d'après les recommandations ISPAD (12) et ADA (7): tous les enfants âgés de plus de 10 ans et tous les enfants de moins de 10 ans présentant une aggravation clinique, respiratoire ou nutritionnelle, inexpliquée, malgré une prise en charge spécifique adaptée. Le critère d'exclusion était la présence d'un DLM déjà diagnostiqué.

L'HGPO était réalisée au cours du bilan annuel de l'enfant. Ce test consistait en une prise orale, à jeun, de 1,75 gramme/kg de glucose (maximum 75 grammes). Les paramètres étudiés étaient la glycémie et l'insulinémie à 0, 60 et 120 minutes (respectivement T0, T60 et T120) après l'ingestion de glucose. La pose d'un holter glycémique était proposée à tous les enfants suivis au CHU d'Angers et à tous les enfants ayant une HGPO pathologique suivis au CHU de Nantes. Le capteur sous-cutané d'enregistrement continu de la glycémie (holter glycémique, MiniMed Medtronic) était posé par une infirmière et pour une durée de 6 jours. Celui-ci envoyait toutes les 5 minutes le taux de glycémie interstitielle à la pompe portée par le patient. Les patients, avec l'aide de leurs parents, devaient contrôler leur glycémie capillaire 3 fois par jour et les entrer dans la pompe afin de calibrer le capteur. Les enregistrements étaient réalisés au domicile du patient, en dehors de tout épisode infectieux ou respiratoire aigu, de toute corticothérapie orale, avec son régime alimentaire et son activité physique habituels. Le holter glycémique était déchargé à l'aide du logiciel Medtronic iPro2 ou Paradigm Veo et lu par un diabétologue pédiatre. Les paramètres étudiés étaient : le taux de glycémie interstitiel moyen, le pourcentage de temps passé avec une glycémie supérieure à

1,4 g/L, l'aire sous la courbe supérieure (AUC) à 1,4g/L/jour, le nombre de pics supérieurs à 1,4 g/L, le nombre de pics supérieurs à 2 g/L. Ces paramètres étaient obtenus par le logiciel Medtronic iPro2 et ParadigmVeo. Le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) du bilan annuel ainsi que celui du bilan annuel de l'année précédente étaient également recueillis.

Le statut nutritionnel du patient a été évalué et présenté en déviation standard, à l'aide du Z-Score de l'Indice de Masse Corporelle (ZScore IMC). Celui-ci était calculé à l'aide du logiciel de l'Organisation Mondiale de la Santé, WHO Anthro (version 3.2.2, janvier 2011) (16). Le ZScore IMC était calculé à partir du poids, de la taille et de l'âge de chaque patient. Celui-ci était calculé au moment du bilan annuel et un an auparavant afin d'évaluer l'évolution de l'état nutritionnel en un an. Le statut respiratoire a été évalué en sélectionnant le meilleur VEMS obtenu lors des EFR au cours de l'année précédent le bilan annuel. Il a également été recueilli le meilleur VEMS obtenu 1 an avant le bilan annuel précédent, afin d'évaluer l'évolution de l'état respiratoire en un an. Les deux critères de dégradation clinique retenus étaient : une variation du ZScore IMC inférieure à 0 (DeltaZScore IMC <0) et une variation du VEMS maximal obtenu inférieure à 0 (DeltaVEMS<0).

Pour l'évaluation des critères secondaires, quatre groupes de patients étaient identifiés selon les résultats de l'HGPO, d'après les critères ISPAD (12) :

	Glycémie à jeun	Glycémie à 60 min	Glycémie à 120 min
HGPO normale (NGT, Normal Glucose Tolerance)	< 1.26 g/L (ou 7 mmol/L)	< 2 g/L (ou 11.1 mmol/L)	<1.4 g/L (ou 7.8 mmol/L)
Intolérance au glucose (IGT, Impaired Glucose Tolerance)	< 1.26 g/L (ou 7 mmol/L)	< 2 g/L (ou 11.1 mmol/L)	> 1.4 g/L (ou 7.8 mmol/L) et < 2g/L (ou 11.1 mmol/L)
Tolérance indéterminée au glucose (INDET)	< 1.26 g/L (ou 7 mmol/L)	> 2 g/L (ou 11.1 mmol/L)	<1.4 g/L (ou 7.8 mmol/L)
Diabète lié à la mucoviscidose (DLM)	< ou > 1.26 g/L (7 mmol/L)		> 2 g/L (ou 11.1 mmol/L)

Trois groupes de patients étaient identifiés selon les résultats du holter glycémique : holter normal, holter anormal et DLM. Les patients présentant plus de deux glycémies supérieures à 2 g/L au cours de l'enregistrement étaient classés diabétiques. En l'absence de critère consensuel, les patients passant plus 4,5% du temps avec des glycémies supérieures à 1,4 g/L au cours du holter glycémique ont été considérés comme ayant un holter anormal, du fait du retentissement clinique potentiel, tel que décrit par Hameed et al. (10). Le groupe INDET n'était pas représenté faute de définition applicable.

L'ensemble des données était anonymisé, ce qui dispense d'une déclaration à Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Les données étaient rassemblées au sein d'un fichier Excel afin de permettre une analyse statistique. Les analyses statistiques étaient réalisées avec les logiciels Excel et SPSS. Les variables quantitatives étaient décrites avec les médianes, quartiles et écarts-types et les variables qualitatives étaient décrites par les effectifs et pourcentages de chaque modalité. Les résultats étaient exprimés sous forme de pourcentage avec un intervalle de confiance à 95%. Les tests de Kruskal Wallis et de Mann Whitney ont été utilisés pour comparer les variables respiratoires, nutritionnelles et endocrinologiques. L'hypothèse de normalité a été retenue après vérification de la normalité des données par le test de Shapiro-Wilk. Les valeurs non paramétriques ont été Log-transformées afin de rendre leur distribution normale. Le test de Pearson a été utilisé afin de réaliser les corrélations linéaires simples entre la dégradation du VEMS et du ZScore d'IMC en 1 an, et les différents indices du métabolisme glucidique obtenus avec chacun des deux tests. A été considéré comme significatif un test de Pearson avec $p < 0,15$. Afin d'éliminer d'éventuels facteurs de confusion, un modèle de régression linéaire multiple par ANOVA a été réalisé. Etait retenu comme significatif un $p < 0,05$.

RESULTATS

Soixante-cinq enfants ont été inclus. Tous ont fait l'objet d'une HGPO avec analyse de la glycémie à 0, 60 et 120 minutes. Quarante-quatre enfants étaient suivis au CRCM du CHU de Nantes et 21 enfants étaient suivis au CRCM du CHU d'Angers. Tous les patients ont été recrutés en raison de leur âge supérieur à 10 ans (dépistage systématique) et aucun n'a été recruté en raison d'une altération inexplicée de l'état respiratoire ou nutritionnel. Parmi eux, 17 (26%) ont fait l'objet d'un holter glycémique : 11 patients suivis au CHU de Nantes et 6 patients suivis au CHU d'Angers. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la population ayant fait l'objet d'une HGPO seule et celle ayant fait l'objet d'une HGPO et d'un holter glycémique, sur les critères d'âge au moment du test, de sexe ou de mutation génétique (Tableau 1). Aucun patient n'était greffé pulmonaire ou pancréatique.

Tableau 1. Caractéristiques des patients ayant fait l'objet d'une HGPO seule ou d'une HGPO et d'un holter glycémique.

	HGPO (65)	HGPO et holter (17)	p
Age de l'enfant au moment du test			
Moyenne en années (écart-type)	14 (2,9)	12,7 (2,5)	NS
Médiane en années (25-75 ^{ème} percentiles)	14 [11,25-17]	12 [11-13]	NS
Sexe			
Filles	29 (44,6%)	7 (41,2%)	NS
Garçons	36 (55,4%)	10 (58,8%)	NS
Mutation			
Homozygote delta F508	39 (60%)	11 (64,7%)	NS
Hétérozygote delta F508	24 (37%)	5 (29,4%)	NS
Autre	2 (3%)	1 (5,9%)	NS
HGPO			
Glycémie T0 (g /L)	0,85 [0,79 ; 0,95]	0,90 [0,83 ; 0,97]	NS
Glycémie T60 (g/L)	1,67 [1,47 ; 1,91]	1,93 [1,64 ; 2,26]	NS
Glycémie T120 (g/L)	1,21 [0,95 ; 1,91]	1,39 [0,95 ; 1,78]	NS

Association entre la dégradation du VEMS et de l'IMC en 1 an, et les paramètres

métaboliques obtenus avec le holter glycémique et l'HGPO

Dix-sept patients ont fait l'objet d'un holter glycémique et d'une HGPO. Parmi eux, 8 (47%) ont présenté une dégradation de leur VEMS au cours de l'année écoulée, de manière significative par rapport à ceux n'ayant pas dégradé leur VEMS (deltaVEMS, médiane=-5,5% [-12,4;-2,9] versus +3% [2; 5], p=0,001). Les caractéristiques de ces patients sont résumées dans le Tableau 2. La dégradation du VEMS était associée au VEMS maximal obtenu dans l'année, au ZScore IMC actuel, à l'insulinémie à T0, à la glycémie à T120, et inversement corrélée à la glycémie moyenne du holter et au pourcentage de temps passé au-dessus de 1,4 g/L (corrélation de Pearson <0,15) (Figure 1 et Tableau 3). En régression multiple, les variables indépendantes associées à la dégradation du VEMS (R multiple=0,753, p=0,01) étaient le pourcentage de temps passé au-delà de 1,4 g/L ($\beta = -0,403$; p=0,018) et la glycémie moyenne du holter glycémique ($\beta = -0,352$; p=0,047) (Tableau 4).

Tableau 2. Caractéristiques des 17 patients ayant fait l'objet d'une HGPO et d'un holter glycémique, en fonction de l'évolution de leur VEMS (DeltaVEMS) en 1 an

	DeltaVEMS ≥ 0 n=9	DeltaVEMS <0 n=8	p
Filles/Garçons	4/5	3/5	NS
Age au moment du test (années)	12 [11,5 ;14,5]	12 [11 ;12]	0,209
ZScore IMC	-0,35 [-1,28 ;0,76]	-1,335 [-1,60 ;-0,67]	0,124
ZScore IMC -1an	-0,42 [-1,47 ;0,37]	-1,05 [-1,61 ;-0,67]	0,123
Delta ZScore IMC	0,14 [0,07 ;0,23]	-0,06 [-0,19 ; 0,27]	0,630
HbA1c (%)	5,8 [5,6; 6,2]	5,8 [5,7; 5,9]	0,893
HbA1c -1an (%)	5,8 [5,6; 6,1]	5,8 [5,8; 5,9]	0,858
DeltaHbA1c (%)	-0,1 [-0,1; 0,1]	0,05 [-0,17; 0,27]	0,694
HGPO			
Glycémie T0 (g/L)	0,96 [0,82 ; 0,97]	0,86 [0,84 ; 0,98]	0,772
Glycémie T60 (g/L)	1,48 [1,52 ; 2,26]	1,97 [1,78 ; 2,31]	0,528
Glycémie T120 (g/L)	1,64 [1,21 ; 1,86]	1,04 [0,92 ; 1,40]	0,074
Insulinémie T0 (μ UI/mL)	9,3 [8,15; 10,97]	3,4 [2,5 ; 4,9]	0,037
Insulinémie T60 (μ UI/mL)	29 [27,5; 84,6]	25 [21,3 ; 39,5]	0,275
Insulinémie T120 (μ UI/mL)	18,7 [17,9 ; 53,4]	19,1 [15 ;30]	0,855
Holter glycémique			
Durée holter (heures)	131 [126 ;140]	140 [109 ;156]	0,413
Temps passé > 1,4 g/L (%)	5 [4,3 ; 5,2]	7,5 [4,75 ;10,15]	0,122
AUC > 1,4 g/L (g/L/jour)	0,95 [0,625 ;2,6]	1,35 [0,65 ; 3,3]	0,752
Nombre de pics > 1,4 g/L par jour	1,5 [0,7 ;2,1]	1,75 [1,3 ; 2]	0,630
Nombre de pics > 2 g/L par jour	0 [0 ;0]	0,2 [0 ;0,75]	0,095
Glycémie moyenne du holter	0,99 [0,96 ; 1,05]	1,12 [1,05 ;1,13]	0,053

Tableau 3. Corrélation simple entre dégradation du VEMS (Delta VEMS<0) et certains paramètres nutritionnels, respiratoires et métaboliques

	Corrélation de Pearson (r)	p
ZScore IMC	0,406	0,105
VEMS maximum	0,677	0,003
VEMS maximum -1an	0,662	0,019
Insulinémie T0	0,607	0,036
Glycémie T120	0,418	0,095
Glycémie moyenne du holter	-0,394	0,118
Pourcentage de temps >1,4 g/L	-0,457	0,065

Figure 1. Corrélation linéaire simple entre dégradation du VEMS (Delta VEMS<0), glycémie moyenne du holter glycémique (Glymyholter) (mg/dL) ($r=-0,394$; $p=0,118$) et pourcentage de temps passé au-dessus de 1,4 g/L (7,8 mmol/L) ($\beta= -0,457$; $p=0,065$)

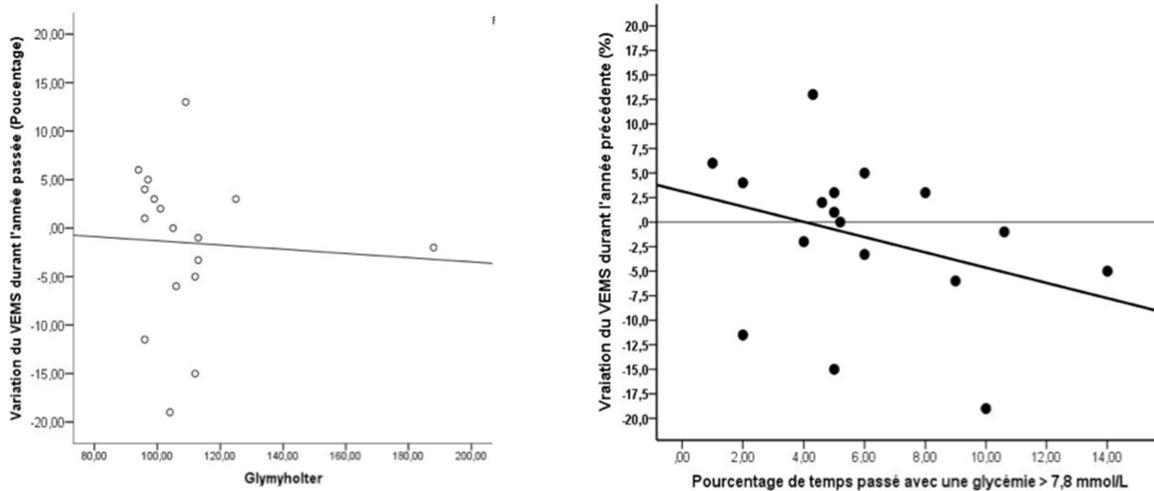


Tableau 4. Analyse en régression linéaire multiple de la dégradation du VEMS (DeltaVEMS<0)

Variables		$\beta \pm \text{écart type}$	p
Delta VEMS <0 R Multiple = 0,753 p = 0,001	ZScore IMC	0,186 \pm 0,087	0,348
	VEMS maximum	0,480 \pm 0,005	0,012
	Insulinémie T0	0,243 \pm 0,156	0,140
	Glycémie T120	-0,003 \pm 0,223	0,988
	Glycémie moyenne du holter	-0,352 \pm 0,493	0,047
	Pourcentage de temps >1,4 g/L	-0,403 \pm 0,022	0,018

Concernant l'état nutritionnel, 6 patients (35%) ont présenté une dégradation de leur ZScore IMC au cours de l'année écoulée, de manière significative par rapport à ceux n'ayant pas dégradé leur ZScore IMC (deltaIMC, médiane= -0,33[-0,49 ; -0,19] versus +0,21[0,13 ; 0,42], p=0,001). Les caractéristiques de ces patients sont résumées dans le Tableau 5. Le déclin du ZScore IMC était corrélé au ZScore d'IMC actuel (r=0,663, p=0,04), à la glycémie T0 de l'HGPO (r=0,398, p=0,114), à la dégradation de l'hémoglobine glyquée en 1 an (r=-0,500, p=0,082) et à l'insulinémie à T0 de l'HGPO (r=0,872, p<0,001). Après régression multiple, seul le ZScore IMC actuel était significativement corrélé à la dégradation du ZScore d'IMC en 1 an (p=0,011) (Tableau 6).

Tableau 5. Caractéristiques des 17 patients ayant fait l'objet d'une HGPO et d'un holter glycémique en fonction de l'évolution de leur ZScore IMC (DeltaIMC) en 1 an

	DeltaZScore IMC ≥ 0 n= 11	DeltaZScore IMC < 0 n= 6	p
Filles/Garçons	6/4	1/5	0,141
Age au moment du test (années)	12 [11,5 ; 13,25]	11,5 [11 ; 13]	0,313
VEMS maximum (%)	98 [86 ; 101]	83,5 [72,7 ; 100,2]	0,365
VEMS maximum -1an (%)	93 [88 ; 103,5]	91,5 [80,2 ; 98,2]	0,513
DeltaVEMS (%)	+2 [-2,6 ; 4]	-1 [-6 ; 0]	0,159
HbA1c (%)	5,7 [5,5 ; 6]	5,8 [5,7 ; 6,1]	0,330
HbA1c -1an (%)	5,8 [5,7 ; 6,1]	5,8 [5,7 ; 5,8]	0,620
DeltaHbA1c (%)	-0,1 [-0,2 ; 0,02]	0,2 [-0,1 ; 0,2]	0,101
HGPO			
Glycémie T0 (g/L)	0,97 [0,85 ; 0,99]	0,85 [0,85 ; 0,86]	0,069
Glycémie T60 (g/L)	1,86 [1,53 ; 2,29]	1,91 [1,84 ; 1,95]	0,130
Glycémie T120 (g/L)	1,71 [1,12 ; 2,07]	1,08 [0,95 ; 1,38]	0,130
Insulinémie T0 (μUI/mL)	9,3 [8,2 ; 11]	2,7 [2,5 ; 3,4]	0,007
Insulinémie T60 (μUI/mL)	26 [25,5 ; 83,1]	29 [23,3 ; 41,5]	0,827
Insulinémie T120 (μUI/mL)	19,1 [18,7 ; 53,4]	17,9 [15 ; 30]	0,273
Holter glycémique			
Durée holter (heures)	138 [122 ; 142]	132 [102 ; 160]	0,960
Temps passé > 1,4 g/L (%)	5 [4,45,7]	5,1 [2,7 ; 8]	0,920
AUC > 1,4 g/L (g/L /j)	1,55[0,7 ; 2,8]	0,9 [0,5 ; 1,7]	0,480
Nombre de pics > 1,4 g/L par jour	1,6 [1,3 ; 1,9]	1,64 [0,8 ; 2,1]	0,920
Nombre de pics > 2 g/L par jour	0 [0 ; 0,2]	0 [0 ; 0,4]	0,708
Glycémie moyenne du holter (g/L)	1,04 [0,98 ; 1,12]	1,05 [0,98 ; 1,10]	0,840

Tableau 6. Analyse en régression linéaire multiple de la dégradation du ZScore IMC (DeltaIMC<0)

	Variables	β ± écart type	p
Delta IMC <0 R Multiple = 0,724 p <0,001	ZScore IMC	0,478 ± 0,070	0,011
	DeltaHbA1c <0	-0,300 ± 0,329	0,329
	Insulinémie T0	0,322 ± 0,194	0,128
	Glycémie T0	0,249 ± 0,788	0,168

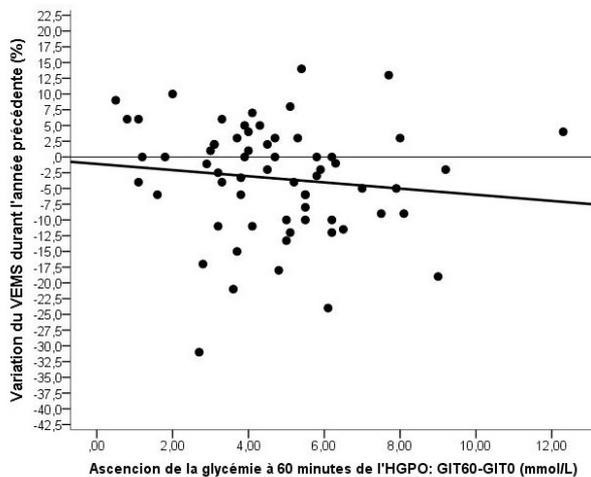
Association entre altération du VEMS et de l'IMC en 1 an et paramètres métaboliques obtenus avec l'HGPO seule

Soixante-cinq patients ont bénéficié d'une HGPO seule. Parmi eux, 36 (55,4%) ont présenté une altération significative de leur VEMS en 1 an (DeltaVEMS; médiane -8,5% [-12;-4] versus médiane +3% [1; 6], $p < 0,001$). Les caractéristiques de ces patients sont résumées dans le Tableau 7. La dégradation du VEMS était corrélée au VEMS actuel ($r=0,540$, $p < 0,001$), au ZScore IMC actuel ($r=-0,236$, $p=0,061$) et inversement corrélée à l'ascension de la glycémie entre T0 et T60 ($r=0,202$, $p=0,109$) et entre T60 et T120 ($r=0,294$, $p=0,019$) (Figure 2). Après régression multiple, la dégradation du VEMS était indépendamment et inversement corrélée à l'ascension de la glycémie entre T0 et T60 ($\beta=-0,053 \pm 0,024$, $p=0,029$).

Tableau 7. Caractéristiques des 65 patients ayant fait l'objet d'une HGPO seule, en fonction de l'évolution de leur VEMS (Delta VEMS) en 1 an

	DeltaVEMS ≥ 0 n=29	DeltaVEMS < 0 n=36	p
Age au moment du test (années)	12 [10,5 ; 14]	10,7 [10,2; 14]	0,209
ZScore IMC	-1,33 [-1,57 ; -0,7]	-1,54 [-1,92 ; 0,89]	0,116
ZScore IMC -1an	-1,47 [-1,90 ; -0,77]	-1,16 [-1,86 ; -0,74]	0,905
Delta ZScore IMC	-0,12 [-0,27 ; 0,11]	-0,35 [-0,80 ; -1,14]	0,013
HbA1c (%)	5,5 [5,4 ; 5,6]	5,6 [5,3 ; 5,8]	0,283
HbA1c -1an (%)	5,5 [5,4 ; 5,7]	5,4 [5,4 ; 5,7]	0,771
DeltaHbA1c (%)	-0,15 [-0,30 ; 0]	-0,1 [-0,2 ; 0,1]	0,562
HGPO			
Glycémie T0 (g/L)	0,79 [0,74 ; 0,83]	0,83 [0,73 ; 0,85]	0,605
Glycémie T60 (g/L)	1,36 [1,14 ; 1,54]	1,57 [1,26 ; 1,77]	0,025
Glycémie T120 (g/L)	1,02 [0,88 ; 1,21]	0,95 [0,65 ; 1,17]	0,243
Insulinémie T0 (microUI/mL)	3,50 [2,14 ; 5,25]	3,5 [2,5 ; 4,9]	0,703
Insulinémie T60 (microUI/mL)	18,35 [12,70 ; 26]	17,1 [13,1 ; 28]	0,932
Insulinémie T120 (microUI/mL)	16,1 [5,94 ; 25]	15,2 [10 ; 26,3]	0,729

Figure 2. Corrélation linéaire simple entre dégradation du VEMS (DeltaVEMS<0) et ascension de la glycémie entre T0 et T60 (r=-0,236, p=0,061)



Sur le plan nutritionnel, 31 patients (47,7%) ont présenté une dégradation significative de leur IMC au cours de l'année écoulée (deltaIMC, médiane=-0,48 [-0,89 ; -0,28] versus +0,10 [0,05 ; 0,21], $p < 0,001$). Les patients ayant présenté une dégradation de leur statut nutritionnel (deltaIMC < 0) et ceux n'ayant pas présenté de dégradation de leur statut nutritionnel (deltaIMC ≥ 0) en 1 an, étaient significativement plus jeune au moment du test (médiane=11 ans [10,3 ; 13,2] versus médiane=13 ans [10,5 ; 15,2], $p=0,043$). Les caractéristiques des patients sont représentées dans le tableau 8. La dégradation du ZScore d'IMC était corrélée au ZScore d'IMC actuel ($r=0,443$, $p < 0,001$), à l'âge au moment du test ($r=0,264$, $p=0,034$), à l'augmentation de la glycémie entre T60 et T120 ($r=0,290$, $p=0,021$), à l'insulinémie à T0 ($r=0,516$, $p < 0,001$), à l'augmentation de l'HbA1c en 1 an ($r=-0,269$, $p=0,047$). Après régression multiple, seul le ZScore IMC actuel était corrélé à la dégradation de l'IMC au cours de l'année ($\beta=0,211 \pm 0,063$, $p=0,001$).

Tableau 8. Caractéristiques des 65 patients ayant fait l'objet d'une HGPO seule, en fonction de l'évolution de leur IMC (DeltaIMC) en 1 an

	DeltaIMC ≥0 N=34	DeltaIMC <0 N=31	p
Age au moment du test (années)	13,1 [10,5 ; 15,2]	11 [10,3 ; 13,2]	0,043
VEMS maximum (%)	85 [69 ; 94,5]	78 [56, 92]	0,788
VEMS maximum-1an (%)	88,5 [71,6 ; 97,5]	88 [67,6 ; 98]	0,767
Delta VEMS (%)	-5,2 [-15,5 ; 0]	-11 [-16,6 ; -5]	0,047
HbA1c (%)	5,5 [5,3 ; 5,6]	5,6 [5,6 ; 5,8]	0,144
HbA1c -1an (%)	5,5 [5,4 ; 5,7]	5,4 [5,4 ; 5,7]	0,718
DeltaHbA1c (%)	-0,2 [-0,4 ; 0]	-0,05 [-0,1 ; 0,1]	0,083
HGPO			
Glycémie T0 (g/L)	0,79 [0,88 ; 0,74]	0,79 [0,74 ; 0,83]	0,510
Glycémie T60 (g/L)	1,37 [1,17 ; 1,60]	1,49 [1,28 ; 1,69]	0,330
Glycémie T120 (g/L)	1,03 [0,68 ; 1,34]	0,95 [0,81 ; 1,15]	0,077
Insulinémie T0 (μUI/mL)	5,1 [3,9 ; 7,7]	2,5 [2,2 ; 3,7]	0,001
Insulinémie T60 (μUI/mL)	19,8 [15,1 ; 26]	16,2 [12,4 ; 28]	0,742
Insulinémie T120 (μUI/mL)	19 [14,6 ; 39,2]	14,3 [8,1 ; 17,9]	0,028

Analyse des holters glycémiques

La durée moyenne des enregistrements était de 124 heures \pm 38 heures, soit 5,2 jours. La médiane glycémique tous patients confondus étaient de 1,05 g/L [0,97 ; 1,12]. Les patients ont réalisé en moyenne $3,7 \pm 1,5$ glycémies par jour pour calibrer leur holter. Sur les 17 patients, 13 enfants (76% [IC 95%=54 - 98].) avaient un holter pathologique et 4 enfants (24% [IC 95%= 2 - 46]) avaient un holter normal. La réalisation du holter glycémique a permis de diagnostiquer 5 DLM (29% [IC 95%= 6 - 52].). Trois des cinq patients ont par la suite débuté une insulinothérapie. Huit enfants (47% [IC95%=21- 73]) avaient un holter glycémique anormal sans DLM. Trois exemples de holters (normal, avec troubles de la régulation glycémique et diabétique) sont exposés dans la Figure 3. Les caractéristiques des holters sont résumées dans le Tableau 9. Le pourcentage de temps passé au-dessus de 1,4 g/L étaient significativement plus élevé chez les patients ayant un holter anormal ou diabétique que chez les patients ayant un holter normal (respectivement $5,16 \pm 0,6\%$; $10,32 \pm 2,38\%$; $2 \pm 1,26\%$; $p < 0,001$). L'aire sous la courbe des glycémies supérieures à 1,4 g/L/jour était significativement plus élevée chez les patients ayant un holter anormal ou diabétique que chez les patients ayant un holter normal (respectivement $0,143 \text{ g/L/jour} \pm 0,105$; $0,4 \text{ g/L/jour} \pm$

0,244. 0,04 g/L/jour \pm 0,026 , $p < 0,001$). Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les trois groupes concernant le taux d'hémoglobine glyquée ($p = 0,170$), la glycémie à 0, 60 et 120 min (respectivement $p = 0,651$; $p = 0,174$; $p = 0,09$). Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les trois groupes concernant le statut respiratoire et nutritionnel actuel ou leur évolution en 1 an ou en 5 ans (Tableau 10).

Tableau 9. Comparaison des caractéristiques biologiques des 17 patients ayant fait l'objet d'un holter glycémique

	Holters normaux 4	Holter anormaux 8	DLM 5
Nombre	4	8	5
Holter			
Durée moyenne du holter (heure)	138	114	132
Glycémie moyenne (g/L)	0,96 \pm 0,36	1,07 \pm 0,96	1,07 \pm 0,58
Pourcentage de temps > 1,4 g/L (%)	2,00 \pm 1,26	5,14 \pm 0,60	10,32 \pm 2,28*
Aire sous la courbe > 1,4 g/L/jour	0,04 \pm 0,026	0,143 \pm 0,105	0,4 \pm 0,244*
nombre pics > 1,4 g/L, par jour	0,70	2,23	1,83
nombre pics > 2 g/L, par jour	0,00	0,00	0,91
HGPO			
Glycémie moyenne T0 (g/L)	0,88 \pm 0,09	0,92 \pm 0,10	0,87 \pm 0,07
Glycémie moyenne T60 (g/L)	2,16 \pm 0,85	1,75 \pm 0,29	2,23 \pm 0,38
Glycémie moyenne T120 (g/L)	0,98 \pm 0,02	1,66 \pm 0,46	1,56 \pm 0,86
HbA1c (%)	5,53 \pm 0,40	5,91 \pm 0,32	5,97 \pm 0,29

* $p < 0,001$

Tableau 10. Comparaison des caractéristiques cliniques nutritionnelles et respiratoires des patients en fonction des résultats du holter glycémique

	Holters normaux 4	Holter anormaux 8	DLM 5
VEMS maximum (%) médian	101,00 [89,00 ; 102,50]	94,00 [80,25 ; 101]	86,00 [86 ; 89]
Delta VEMS maximum (%) médian	+ 2,50 [1,00 ; 5,00]	+ 1,50 [-0,82 ; 3,50]	-5,00 [-6,00 ; -1,00]
Delta VEMS médian (%) en 5 ans	+ 10,50 [8,25 ; 12,75]	- 4 [-7 ; -0,5]	-15,5 [-28,75 ; -2]
IMC Zscore médian	-1,81 [-2,36 ; -1,10]	-0,65 [-1,39 ; 0,48]	-0,71 [-1,27 ; -0,12]
Delta IMC ZScore médian en 1 an	-0,38 [-0,21 ; 0,25]	0,13 [-0,02 ; 0,41]	0,04 [-0,16 ; 0,21]
Delta IMC Zscore médian en 5 ans	-0,13 [-0,34 ; 0,04]	0,38 [-0,06 ; 0,72]	-0,02 [-1,26 ; 0,38]

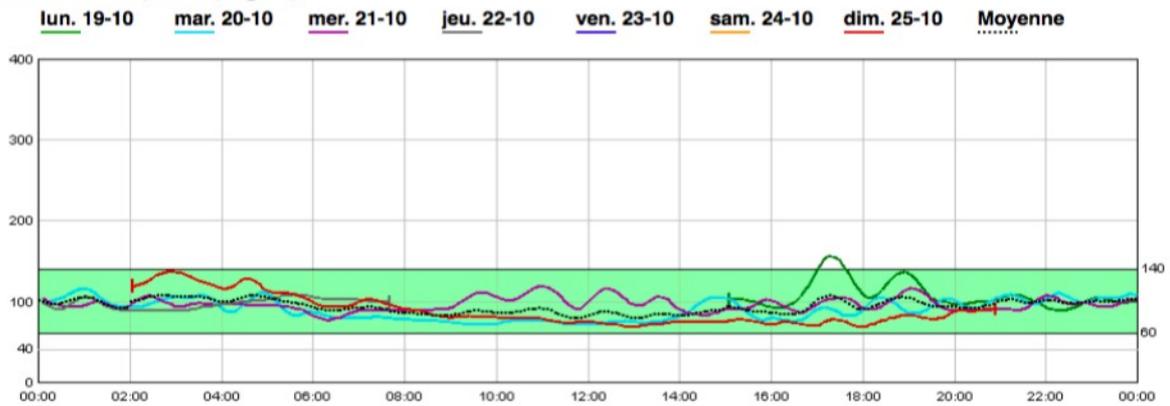
Figure 3. Exemple de trois enregistrements glycémiques (holters) chez trois enfants atteints de mucoviscidose

Patient 1. 17 ans, sexe masculin.

HGPO et holter normaux

(délai HGPO/holter = 6 mois, T0=0,98 g/L, T60=1,17 g/L, T120=0,95 g/L).

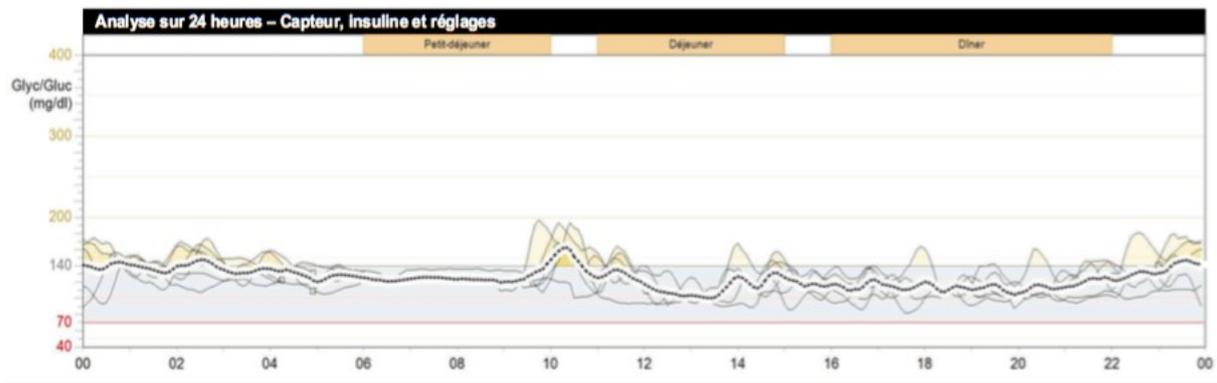
Données du capteur (mg/dl)



Patient 2. 10 ans et 6 mois, sexe masculin.

HGPO normale, holter pathologique

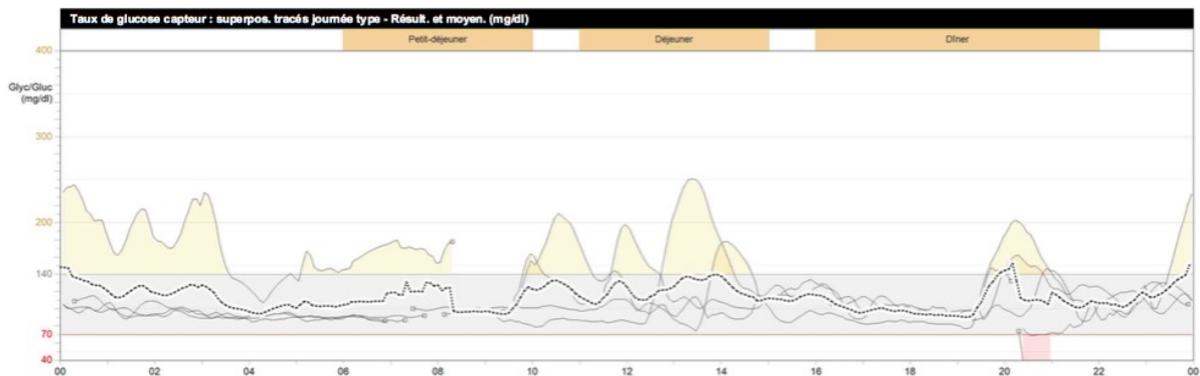
(délai HGPO-holter=6 mois, T0=1 g/L, T60=1,84 g/L, T120=1,12 g/L).



Patient 3. 8 ans et 3 mois, sexe masculin

HGPO « INDET » et holter diabétique

(délai HGPO-holter=3 mois, T0=0,85 g/L, T60=2 g/L, T120=0,95 g/L)



Analyse des HGPO

Sur les 65 patients ayant fait l'objet d'une HGPO seule, 36 (55,4%) avaient une HGPO normale, et 29 (44,6% [IC 95%= 43-68]) une HGPO pathologique. Trois patients (4,6% [IC 95%= 32-57]) avaient une HGPO en faveur d'un diabète. Ce diagnostic a conduit chez 2 des 3 patients à l'introduction d'un traitement par insuline. Vingt et un patients (32,3%) avaient une intolérance au glucose et 5 patients (7,7%) étaient classés INDET. Ces 4 groupes de patients étaient comparables sur les critères d'âge et de sexe (Tableau 11). Les glycémies moyennes à jeun, à T60 et à T120 n'étaient pas significativement différentes entre chacun des groupes (respectivement $p=0,108$, $p=3,19$ et $p=7,14$). Le taux d'HbA1c n'était pas significativement différent entre chacun des groupes ($p=0,967$). Concernant l'état nutritionnel, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les 4 groupes concernant l'IMC ($p=0,760$), la variation du ZScore IMC en 1 an ($p=0,899$) et la variation du ZScore IMC en 5 ans ($p=0,568$). Concernant l'état respiratoire, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les 4 groupes concernant le VEMS maximum obtenu sur l'année ($p=0,903$), la variation de VEMS en 1 an ($p=0,451$) et la variation de VEMS en 5 ans ($p=0,670$) (Tableau 12).

Tableau 11. Comparaison des caractéristiques biologiques des 65 patients ayant bénéficié d'une HGPO

	NGT 36	IGT 21	INDET 5	CFRD 3
Nombre				
Age de l'enfant lors du test (années)	16 [12,5;17,5]	12 [11,75;13,25]	10 [10;10]	14,6 [13,3 ;15,9]
Filles / Garçons	14/22	10/11	3/2	2/1
Glycémie moyenne T0 (g/L)	4,77 ±0,52	4,69 ±0,59	5,06 ±0,39	5,33 ±0,31
Glycémie moyenne T60 (g/L)	8,42 ±1,57	10,02 ±1,61	13,20 ±2,71	13,55 ±1,20
Glycémie moyenne T120 (g/L)	5,61 ±1,18	8,59 ±0,68	5,74 ±1,58	13,37 ±1,40
HbA1c (%)	5,73 ±0,28	5,77 ±0,26	5,73 ±0,30	5,70 ±0,28

Tableau 12. Comparaison des caractéristiques cliniques nutritionnelles et respiratoires des patients en fonction des résultats HGPO

	NGT	IGT	INDET	CFRD
Nombre	36	21	5	3
ZScore IMC	-1,03 [-1,47 ; -0,01]	-0,72 [-1,24 ; -0,13]	-0,71 [-1,27 ; -0,54]	-0,35 [-0,87 ; -0,24]
ZScore IMC -1an	-0,72 [-1,43 ; -0,08]	-0,74 [-1,07 ; -0,1]	-0,99 [-1,11 ; -0,75]	-0,42 [-0,97 ; -0,38]
Delta ZScore IMC	-0,06 [-0,27 ; 0,20]	0,11 [-0,28 ; 0,24]	-0,16 [-0,38 ; 0,04]	0,14 [0,10 ; 0,17]
VEMS maximum (%)	99 [75 ; 108]	94 [83 ; 102]	89 [86 ; 100]	90 [88 ; 95]
VEMS maximum -1 an (%)	99,5 [82 ; 106]	96 [83 ; 105]	91 [90 ; 100]	89 [88 ; 97]
DeltaVEMS (%)	-0,5 [-6,5 ; 4,2]	-4 [-10 ; 0]	-2 [-2 ; 1]	1 [-9 ; 7]

Comparaison des résultats des holters glycémiques aux résultats de l'HGPO

Sur les 17 patients ayant fait l'objet d'une HGPO et d'un holter, 7 patients (41% [IC 95%=16 ; 66]) étaient classés de la même manière avec les deux techniques. La prévalence du DLM avec le holter glycémique était de 29% [IC 95%=6 ; 52] contre 18% [IC 95%=0 ; 38] avec l'HGPO (OR=0,5 ; p=0,688). Deux des trois patients ayant une HGPO en faveur d'un DLM ont eu un holter glycémique anormal, mais sans excursion supérieure à 2 g/L, donc non classés diabétiques au holter. La prévalence des troubles de régulation glycémique (hors diabète) était de 53% avec l'HGPO (INDET et IGT) et de 47% avec le holter ([IC 95%=27 ; 79] versus [IC 95%=21;73], OR=0,74 ; p=1). Vingt-neuf pourcent des patients avaient une HGPO normale et 24 % avaient un holter normal ([IC 95%=16 ;52] versus [IC 95%= 21 ;73], OR=1,34 ; p=1). Parmi les 5 patients ayant une HGPO normale, 3 patients avaient un holter pathologique, dont un holter en faveur d'un DLM (figure 2). Les patients ayant une HGPO classée normale passait en moyenne $4,6 \pm 3,21$ % de leur temps avec des glycémies au-dessus de 1,4 g/L alors que les patients avec un holter classé normal passait $2 \pm 1,26$ % de leur temps avec des glycémies au-dessus de 1,4 g/L (p=0,318). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les groupes ayant une tolérance glucidique normale ou anormale, avec ou sans DLM, que les patients aient été classés dans ces groupes par le holter glycémique ou par

l'HGPO. Les critères étudiés étaient le ZScore IMC et sa variation en 1 an et en 5 ans, le VEMS maximum et la variation du VEMS en 1 an et en 5 ans.

DISCUSSION

Notre étude montre que la dégradation de l'état respiratoire chez les patients atteints de mucoviscidose était corrélée de manière indépendante et significative à deux paramètres du holter glycémique et à un paramètre de l'HGPO: le pourcentage de temps passé au-delà de 1,4 g/L ($\beta = -0,403$; $p=0,018$), la glycémie moyenne du holter glycémique ($\beta=-0,352$; $p=0,047$) et à l'ascension de la glycémie entre T0 et T60 au cours de l'HGPO ($\beta=-0,053 \pm 0,024$, $p=0,029$). Seules 2 études ont déjà évalué cette association et nos résultats sont en accord avec elles. Hameed et al. (10), en 2010, dans une étude pédiatrique réalisée sur une cohorte de 33 patients, concluaient que la dégradation du VEMS était corrélée au temps passé au-dessus de 1,4 g/L lors du holter glycémique. Dans une étude pédiatrique rétrospective, publiée par Brodsky et al. (13) et ayant inclus 101 patients, les auteurs concluaient que la glycémie à T60 lors de l'HGPO était inversement corrélée au VEMS attendu pour le poids et l'âge de l'enfant. Nos résultats sont en accord avec plusieurs revues de la littérature récentes (11,17,18) concluant que le holter glycémique et l'analyse de la glycémie à T60 lors de l'HGPO sont plus sensibles pour le diagnostic des troubles de régulation glycémique que l'HGPO standard.

Dans notre cohorte, la prévalence du diabète lié à la mucoviscidose était de 29% avec le holter glycémique et de 18% avec l'HGPO ($p=0,688$). Ce résultat est en accord avec la littérature internationale. Dans une étude française réalisée en 2009 et ayant inclus 20 enfants, Khammar et al. (15) ont montré que la prévalence du diabète après réalisation du holter augmentait de 11,9 à 50%. Dans une étude italienne pédiatrique, parue en 2008, Franzese et al. (19) ont montré que la prévalence du diabète après réalisation du holter augmentait de 21,9 à 62,5%. Dans une étude française parue en 2014, Leclercq et al. (14) ont montré que parmi les 38 patients (adultes et enfants) ayant une HGPO normale, 31,6% avaient des glycémies supérieures à 2 g/L au holter. En extrapolant ce résultat à notre cohorte complète, la réalisation d'un holter chez les 48 enfants n'en ayant pas bénéficié, pourrait permettre de

diagnostiquer 14 nouveaux cas de DLM. Plusieurs publications (9,20) ont montré que la prise en charge thérapeutique par insulinothérapie des DLM permettait une amélioration du VEMS, de l'IMC et une diminution de la morbi-mortalité de ces patients.

Notre étude montre que les troubles de régulation glycémique sont classés de manière similaire par le holter glycémique et par l'HGPO pour 41% des patients. Cette discordance entre ces deux tests a également été mise en évidence par Franzese et Al. (19), qui retrouvait une concordance entre les deux tests dans 43,7% des cas. L'utilisation de l'HGPO, et son interprétation dans le diabète lié à la mucoviscidose ont été extrapolées à partir de celle du diabète de type 2. Les seuils glycémiques retenus sont historiquement ceux au-dessus desquels les complications ophtalmologiques, telle que la rétinopathie, surviennent (11). Or, comme évoqué précédemment, l'organe le plus précocement et fréquemment atteint dans le DLM est le poumon. Les atteintes microvasculaires sont rares et tardives (3). Le seuil glycémique à partir duquel il existe une altération pulmonaire et nutritionnelle est probablement au-dessus de 8 mmol/L (1,45 g/L) (11). Or la classification actuelle de l'HGPO, normale ou pathologique, se base sur des seuils glycémiques de 11 mmol/L (2 g/L). Par ailleurs, ce test réalisé en milieu hospitalier, sur une période de 2 heures et après ingestion d'une quantité inhabituelle de glucose ne reflète pas une situation physiologique. Plusieurs études ont montré les limites de l'interprétation de ce test dans le dépistage du diabète lié à la mucoviscidose et de l'intolérance au glucose (11). Dobson et al. (21) ont montré en 2004, que les 21 patients adultes atteints de mucoviscidose avaient des glycémies significativement supérieures au groupe contrôle sain, à 30, 60 et 90 minutes de l'HGPO. Il n'y avait pas de différence significative des glycémies à 0 et 120 minutes entre ces deux groupes. Brodsky et al. (13) ont montré dans leur travail rétrospectif ayant inclus 101 enfants, que l'élévation de la glycémie à 60 minutes de l'HGPO était significativement associée à une fonction respiratoire moins bonne. Enfin, Sterescu et al. (22) dans une étude rétrospective sur 10 ans, parue en

2010 et ayant inclus 257 adultes, ont montré une grande variabilité des résultats du test d'HGPO dans le temps. Les auteurs expliquaient ces résultats par des variations de sécrétion d'insuline en lien avec le degré variable d'inflammation, et proposaient une surveillance glycémique à domicile. Nous retrouvons cette disparité de résultats entre HGPO et holter glycémique dans notre étude, avec notamment 2 cas de patients diagnostiqués diabétiques à l'HGPO, mais avec des holters glycémiques montrant des troubles de régulation glycémiques sans excursion supérieure à 2 g/L. Néanmoins, l'HGPO reste le test actuellement recommandé par les sociétés savantes (7,12). L'acceptabilité de ce test par le patient n'a jamais été évaluée mais aucun patient n'a refusé de réaliser ce test dans notre étude, à la différence du holter glycémique. Ce dernier point se discute compte-tenu de l'amélioration technologique des capteurs glycémiques.

Nos patients ayant bénéficié d'un holter glycémique ont eu un enregistrement moyen de 5,2 jours, ce qui est supérieur aux études publiées (8,20). On peut donc penser que cet enregistrement reflète les variations glycémiques habituelles du patient, en lien avec son alimentation et son activité physique. Cet outil est validé chez l'adulte comme chez l'enfant (8,20,21) et utilisé depuis longtemps dans le cadre du suivi du diabète de type 1 et 2. La possibilité pour le patient et sa famille de voir ses glycémies en temps réel sur le holter glycémique pourrait modifier l'utilité de cet outil et le considérer comme un outil d'éducation thérapeutique. La visualisation des variations glycémiques en fonction de l'alimentation et de l'activité physique pourrait permettre une meilleure compréhension, par l'enfant et sa famille, des troubles glycémiques et des moyens efficaces pour les contrôler. Cet aspect pourrait contribuer à faciliter l'acceptation et la compréhension d'une seconde maladie chronique, celle du diabète. Des études sont nécessaires pour évaluer cet aspect. La difficulté majeure de cet enregistrement est son interprétation, et le retentissement clinique que des valeurs anormales peuvent avoir. Peu d'études cliniques ont réalisé des holters chez adultes

sains. Dans un article paru en 1980, Service et al. (23) ont étudié les variations glycémiques chez 7 adultes sains. Les excursions glycémiques post-prandiales étaient d'amplitudes variables, en moyenne de 0,4 g/L et pouvant atteindre 0,8 à 0,9 g/L. Hill et al. (24) en 2011 ont réalisé des enregistrements continus de la glycémie pendant 72 heures à 78 adultes sains de 4 origines ethniques différentes. Les moyennes glycémiques des enregistrements variaient de 0,93 g/L \pm 0,2 g/L à 0,96 g/L \pm 0,3 g/L. Le temps passé au-dessus de 1,26 g/L était de 2,1% sans différence significative entre les groupes ethniques. Dans notre cohorte, les patients ayant un holter classé normal passaient en moyenne $2 \pm 1,26$ % de leur temps avec des glycémies supérieures à 1,4 g/L, alors que ceux ayant un holter classé pathologique passaient en moyenne de $5,14 \pm 0,6$ à $10,32 \pm 2,3$ % de leur temps avec des glycémies supérieures à 1,4 g/L ($p < 0,001$). En 2010, dans une étude ayant inclus 33 enfants, Hameed et Al. (10) ont montré que les patients passant plus de 4,5% du temps avec des glycémies supérieures à 1,4 g/L avaient un ZScore IMC significativement moins bon que ceux passant moins de 4,5% de leur temps avec des glycémies supérieures à 1,4 g/L. Notre étude montre que 29% des enfants inclus ont des excursions glycémiques supérieures à 2 g/L lors du holter glycémique. Schiaffini et al. (25) ont publié une étude en 2010, dans laquelle 14 holters glycémiques ont été enregistrés chez des enfants sains âgés en moyenne de 13,3 ans. Aucun n'a eu plus d'une excursion glycémique supérieure à 2 g/L. La valeur clinique de nos résultats doit être évaluée par des études prospectives et de plus grande ampleur. Néanmoins, plusieurs études ont montré que les troubles de régulation glycémiques, apparaissant dans les 2 à 4 ans avant l'apparition d'un réel diabète, étaient associés à une dégradation clinique (6) et que des mesures hygiéno-diététiques pourraient permettre d'empêcher cette dégradation (13,9). L'utilisation en pratique courante du holter glycémique pourrait donc permettre un dépistage et une prise en charge précoce des troubles glycémiques précédant l'apparition d'un réel diabète. La mise sur le marché d'un dispositif d'enregistrement continu de la glycémie

interstitielle, tel que le FreeStyleLibre®, pourrait rendre ce test moins contraignant et plus accessible. De part la petite taille du capteur appliqué sur le patient, l'absence de pompe à porter sur soi et la durée d'enregistrement de 15 jours, ce dispositif est intéressant. Le coût, l'indication et l'application de ce dispositif chez les patients atteints de mucoviscidose restent à évaluer.

Notre étude confirme la faible valeur diagnostic de l'HbA1c à mettre en évidence tout trouble de régulation glycémique, que ce soit une intolérance glucidique ou un diabète. En effet, il n'y a pas de différence significative des valeurs d'hémoglobine glyquée entre les différents groupes, que ce soit avec le holter glycémique ($p=0,107$) ou avec l'HGPO ($p=0,967$). Ce résultat est retrouvé dans la littérature (6,18,19,26). Dobson et al. (21) expliquaient ce résultat par une durée de vie limitée des hématies chez les patients atteints de mucoviscidose, faussant le taux d'HbA1c. Malgré une corrélation multiple significative entre la dégradation respiratoire et certains critères de l'HGPO et du holter, nous n'avons pas trouvé de différence significative dans l'évaluation des statuts respiratoires et nutritionnels, actuels ou passés, chez nos patients, qu'ils aient ou non des troubles de régulation glycémique, et ce quel que soit le test utilisé. Ces résultats sont en désaccord avec plusieurs études publiées montrant un lien entre DLM, intolérance au glucose et dégradation respiratoire et nutritionnelle (6,9,26). Nos résultats peuvent s'expliquer par un manque de puissance en lien avec le faible effectif de notre population.

Notre étude en évaluant l'association entre la dégradation de l'IMC et du VEMS et les résultats obtenus avec le holter glycémique et l'HGPO avec temps intermédiaire, s'inscrit dans une littérature récente et encore peu fournie. La force de notre étude est d'avoir analysé tous les troubles glycémiques observés, y compris ceux ne rentrant pas dans la définition du diabète. En s'intéressant à toutes les variabilités des troubles glycémiques mis en évidence avec ces deux tests, nous avons essayé de comparer leurs valeurs diagnostiques et

pronostiques sur les statuts respiratoires et nutritionnels de l'HGPO avec temps intermédiaire et du holter glycémique. Le recrutement bicentrique a permis la création d'une cohorte de 65 patients. Notre étude a permis de sensibiliser les équipes soignantes aux problématiques des troubles de régulation glycémique chez les enfants atteints de mucoviscidose, sujet encore méconnu chez l'enfant. Les limites de notre travail sont la petite taille de la population ayant bénéficié d'un holter glycémique et d'une HGPO. Ce petit effectif ne permet qu'une interprétation précautionneuse de nos résultats. Le caractère rétrospectif de notre travail ne permet de conclure qu'à une association entre la dégradation du VEMS et les paramètres de l'HGPO et du holter. Un travail prospectif est nécessaire pour affirmer le lien de cause à effet entre les troubles de régulation glycémique et la dégradation du VEMS. L'absence de donnée concernant les variabilités glycémiques physiologiques chez des enfants sains a rendu l'interprétation et la classification des holters glycémiques difficiles. Ce point méthodologique a constitué un problème majeur dans la réalisation de notre étude. Nous avons choisi de prendre pour référence le seuil de 4,5% de temps passé au dessus de 1,4 g/L pour définir les holters pathologiques, d'après Hameed et Al. (10). Ce choix permettait une première interprétation de nos résultats et la comparaison des résultats obtenus avec le holter glycémique et avec ceux de l'HGPO.

Les perspectives de ce travail préliminaire sont de poursuivre les inclusions afin que l'ensemble des 65 enfants inclus bénéficie d'un holter glycémique. Afin de préciser les paramètres associés à la dégradation clinique chez les enfants atteints de mucoviscidose, et de déterminer le seuil glycémique du holter à partir duquel on observe un retentissement clinique, nous élargirons l'analyse des données. La création d'une cohorte de 65 enfants atteints de mucoviscidose permet un suivi de l'évolution clinique et biologique des enfants présentant une intolérance glucidique, afin de préciser l'histoire naturelle des troubles glycémiques. Elle permet également le suivi des patients nouvellement diagnostiqués

diabétiques, afin d'évaluer les conséquences cliniques et biologiques de la mise en place d'une insulinothérapie.

CONCLUSION

Notre étude montre que la dégradation clinique de l'état respiratoire chez les patients atteints de mucoviscidose est corrélée de manière indépendante et significative aux troubles de régulation glycémique mis en évidence par le holter glycémique et l'HGPO à T60. Une étude prospective est nécessaire afin de prouver le lien entre ces paramètres biologiques et le retentissement respiratoire et nutritionnel des enfants atteints de mucoviscidose. L'enjeu de cette recherche est majeur puisque la validation d'un test de dépistage fiable et adapté permettrait de détecter dès l'enfance ces troubles de régulation glycémiques. La prise en charge précoce et multidisciplinaire de ces troubles glycémiques pourrait permettre une amélioration clinique de ces enfants et une diminution de leur morbi-mortalité.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bellon G. Mucoviscidose [Internet]. ORPHANET; Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=586
2. ADPHE. Bilan d'activité 2014. Association Française pour le dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant.
3. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2013 Jul;12(4):318–31.
4. Chamnan P, Shine BSF, Haworth CS, Bilton D, Adler AI. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. *Diabetes Care.* 2010 Feb;33(2):311–6.
5. Barrio R. Management of endocrine disease: Cystic fibrosis-related diabetes: novel pathogenic insights opening new therapeutic avenues. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2015 Apr;172(4):R131–41.
6. Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ.* 1995 Sep 9;311(7006):655–9.
7. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2010 Dec;33(12):2697–708.
8. O'Riordan SMP, Hindmarsh P, Hill NR, Matthews DR, George S, Grealley P, et al. Validation of continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis: a prospective cohort study. *Diabetes Care.* 2009 Jun;32(6):1020–2.
9. Lavie M, Fisher D, Vilozni D, Forschmidt R, Sarouk I, Kanety H, et al. Glucose intolerance in cystic fibrosis as a determinant of pulmonary function and clinical status. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 Dec;110(3):276–84.
10. Hameed S, Morton JR, Jaffé A, Field PI, Belessis Y, Yoong T, et al. Early Glucose Abnormalities in Cystic Fibrosis Are Preceded by Poor Weight Gain. *Diabetes Care.* 2010 Feb;33(2):221–6.
11. Waugh N, Royle P, Craigie I, Ho V, Pandit L, Ewings P, et al. Screening for cystic fibrosis-related diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2012;16(24):iii – iv, 1–179.
12. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2014 Sep;15 Suppl 20:65–76.
13. Brodsky J, Dougherty S, Makani R, Rubenstein RC, Kelly A. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. *Diabetes Care.* 2011 Feb;34(2):292–5.
14. Leclercq A, Gauthier B, Rosner V, Weiss L, Moreau F, Constantinescu AA, et al. Early assessment of glucose abnormalities during continuous glucose monitoring associated with lung function impairment in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2014 Jul;13(4):478–84.
15. Khammar A, Stremmer N, Dubus J-C, Gross G, Sarles J, Reynaud R. [Value of continuous glucose monitoring in screening for diabetes in cystic fibrosis]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* 2009 Dec;16(12):1540–6.
16. WHO | WHO Anthro (version 3.2.2, January 2011) and macros [Internet]. WHO. [cited 2016 Jul 10]. Available from: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>
17. Franzese A, Mozzillo E, Fattorusso V, Raia V, Valerio G. Screening of glucose metabolism derangements in pediatric cystic fibrosis patients: how, when, why. *Acta Diabetol.* 2015 Apr 12;52(4):633–8.

18. Hameed S, Jaffé A, Verge CF. Advances in the detection and management of cystic fibrosis related diabetes: *Curr Opin Pediatr*. 2015 Aug;27(4):525–33.
19. Franzese A, Valerio G, Buono P, Spagnuolo MI, Sepe A, Mozzillo E, et al. Continuous Glucose Monitoring System in the Screening of Early Glucose Derangements in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;21(2):109–16.
20. Jefferies C, Solomon M, Perlman K, Sweezey N, Daneman D. Continuous glucose monitoring in adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005 Sep;147(3):396–8.
21. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2004 Jul;21(7):691–6.
22. Sterescu AE, Rhodes B, Jackson R, Dupuis A, Hanna A, Wilson DC, et al. Natural history of glucose intolerance in patients with cystic fibrosis: ten-year prospective observation program. *J Pediatr*. 2010 Apr;156(4):613–7.
23. Service FJ, Nelson RL. Characteristics of glycemic stability. *Diabetes Care*. 1980 Feb;3(1):58–62.
24. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther*. 2011 Sep;13(9):921–8.
25. Schiaffini R, Brufani C, Russo B, Fintini D, Migliaccio A, Pecorelli L, et al. Abnormal glucose tolerance in children with cystic fibrosis: the predictive role of continuous glucose monitoring system. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2010 Apr;162(4):705–10.
26. O’Riordan SMP, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009 Sep;10 Suppl 12:43–50.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Coutant', written in a cursive style.

Pr R. COUTANT PU-PH
Endocrinologie et Diabétologie Pédiatriques
Pôle Femme Mère Enfant
CHU - 49933 ANGERS CEDEX 9
N° RPPS 10000553452

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

NOM : MENUT

PRENOM : VANESSA

**Titre de Thèse : Association entre altération respiratoire et nutritionnelle et troubles de régulation glycémique, chez des enfants atteints de mucoviscidose.
Etude préliminaire bicentrique.**

RESUME

Introduction : les troubles de régulation glycémique et le diabète lié à la mucoviscidose (DLM), constituent la principale comorbidité de la mucoviscidose. Les critères actuels de dépistage de ces anomalies sont basés sur des complications microvasculaires plutôt que sur les complications respiratoires et nutritionnelles, véritables enjeux de cette maladie.

Objectif : évaluer l'association entre aggravation respiratoire et nutritionnelle et les résultats obtenus avec l'Hyperglycémie Provoquée Orale (HGPO avec analyse de la glycémie à 0, 60 et 120 minutes) et l'enregistrement continu de la glycémie (holter glycémique).

Patients et Méthode : étude bicentrique et rétrospective, ayant inclus tous les enfants de plus de 10 ans atteints de mucoviscidose, suivis aux CHU de Nantes et Angers et ayant fait l'objet d'une HGPO avec analyse de la glycémie à 0, 60 et 120 minutes. Les résultats du Volume Expiratoire Maximum Seconde (VEMS) et de l'Indice de Masse Corporelle (IMC), actuels et de l'année précédente ont été recueillis.

Résultats : soixante-cinq enfants ont fait l'objet d'un test d' HGPO et 17 d'entre eux ont eu un enregistrement continu de la glycémie. Le déclin du VEMS en 1 an était significativement et indépendamment associé au pourcentage de temps passé au-dessus de 1,4 g/L lors du holter glycémique ($\beta = -0,403$; $p=0,018$), à la glycémie moyenne du holter glycémique ($\beta = -0,352$; $p=0,047$) et à l'ascension de la glycémie entre 0 et 60 minutes ($\beta = -0,053$, $p=0,029$). La prévalence du DLM était de 29% [IC 95%=6 ; 52] avec le holter glycémique et de 18% [IC 95%=0 ; 38] avec l'HGPO (OR=0,5 ; $p=0,688$).

Conclusion : le déclin de l'état respiratoire chez des enfants atteints de mucoviscidose est associé aux troubles de régulation glycémique, mis en évidence par le holter glycémique et l'HGPO avec analyse de la glycémie à 60 minutes. Une étude prospective est nécessaire afin de prouver le lien entre ces paramètres biologiques et le retentissement clinique pour valider un test de dépistage adapté. L'enjeu de cette recherche est majeur pour la prise en charge précoce de ces troubles, susceptible d'améliorer la morbi-mortalité au sein de cette population.

MOTS-CLES

MUCOVISCIDOSE, DIABETE LIE A LA MUCOVISCIDOSE, HOLTER GLYCEMIQUE,
HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE ORALE AVEC GLYCEMIE T60