

DIABÈTE ET MUCOVISCIDOSE : SYNTHÈSE ET DONNÉES PERSONNELLES

V. PREUMONT¹,
M.P. HERMANS¹,
P. LEBECQUE²,
M. BUYSSCHAERT¹

Correspondance :
Dr. Vanessa Preumont
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Cliniques Universitaires Saint-Luc
Bruxelles
vanessapreumont@hotmail.com



La mucoviscidose est une maladie génétique à transmission autosomique récessive. Le diabète sucré est une de ses complications tardives. Il s'agit d'un diabète propre à la mucoviscidose avec ses caractéristiques étiopathogéniques spécifiques. Le développement d'un diabète dans la mucoviscidose en aggrave le pronostic en terme de morbidité et de mortalité, en particulier sur les plans nutritionnel et respiratoire. Le dépistage de cette complication doit donc être systématique afin de mener une stratégie thérapeutique adaptée et ciblée, basée sur l'administration d'insuline.

LA MUCOVISCIDOSE EN GÉNÉRAL

La mucoviscidose (ou fibrose kystique) est une des pathologies autosomiques récessives graves parmi les plus fréquentes dans les populations caucasiennes, touchant 1 enfant sur 2500 naissances vivantes (1,2).

La maladie est liée à une mutation d'un gène situé sur le bras long du chromosome 7, codant pour une protéine appelée CFTR (pour Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). Il s'agit d'un canal ionique « chlore » impliqué dans les mouvements d'eau et de sel à travers les membranes cellulaires (2,3,4). Parmi les 1300 mutations identifiées à ce jour, la mutation $\Delta F508$ (perte d'une phénylalanine en position 508 de la chaîne polypeptidique) est la plus fréquemment identifiée. Elle rend compte de 60 % des cas de mucoviscidose dans nos régions. Les différentes mutations sont classiquement associées à des formes cliniques de gravité variable mais il n'y a cependant que peu de corrélation entre le génotype et le phénotype. Tout au plus, la mutation est liée à la présence ou à l'absence d'une insuffisance pancréatique exocrine. La mutation $\Delta F508$ est, à titre d'exemple, toujours associée à une telle insuffisance (4,5) alors que ce n'est pas le cas d'autres mutations (6).

Le tableau clinique de la mucoviscidose se caractérise par une atteinte plus ou moins sévère de plusieurs organes. Le dysfonctionnement ou l'absence du canal chlore mène, au niveau des canaux

¹ Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Endocrinologie et Nutrition, UCL 5474, B-1200 Bruxelles

² Centre pour la mucoviscidose, Unité de Pneumologie pédiatrique et mucoviscidose, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

excréteurs, à une réabsorption accrue de sodium aboutissant à une transformation des sécrétions en un liquide visqueux. Au niveau pulmonaire, cela favorise le développement d'infections bronchiques et d'inflammations des voies aériennes, menant à la formation de bronchectasies. Le pancréas exocrine est également touché, aboutissant à des lésions de pancréatite chronique avec insuffisance pancréatique exocrine et malabsorption. La maladie peut également se compliquer d'hépatopathie chronique lorsque l'atteinte s'étend aux canalicules biliaires. L'espérance de vie est conditionnée par l'état respiratoire (7). L'optimisation de la prise en charge de ces patients par l'amélioration du traitement de l'insuffisance respiratoire et/ou des infections pulmonaires ainsi que par les stratégies de transplantation, a aujourd'hui mené au développement de complications jadis très rares. Le diabète sucré en est un modèle privilégié (8).

LE DIABÈTE DE LA MUCOVISCIDOSE

La fréquence du diabète dans la mucoviscidose a augmenté considérablement au cours des dernières années, atteignant actuellement 30 à 34 % des patients alors que celle de l'intolérance glucidique est de 15 à 30 % (9,10). L'âge moyen au diagnostic de diabète est de 20 ans (11-13).

Il s'agit d'un diabète secondaire à une maladie du pancréas. Les critères diagnostiques sont ceux de l'ADA avec toutefois une recommandation particulière apportée par une Conférence de Consensus sur la Mucoviscidose en 1999, qui recommande de distinguer les patients diabétiques avec glycémie à jeun normale ou avec hyperglycémie à jeun (14-16).

Les facteurs de risque reconnus sont l'âge (1), l'insuffisance pancréatique exocrine (2), les infections respiratoires sévères et récurrentes, l'utilisation de corticoïdes et le recours à des nutriments entéraux ou parentéraux (7).

Les signes cliniques de diabète sont le plus souvent absents en cas de mucoviscidose, de même que la cétose inaugurale. Une perte pondérale inexplicquée est souvent le seul signe clinique (11). Le diagnostic repose donc uniquement sur le dépistage par OGTT réalisé systématiquement, du moins en Europe (17).

L'étiopathogénie de ce diabète secondaire n'est pas à ce jour clairement élucidée. S'il y a un consensus pour reconnaître le rôle central de l'insulinodéficience (18-21), les données concer-

nant la sensibilité à l'insuline sont beaucoup plus controversées. En effet, des études montrent une majoration de la sensibilité à l'insuline (20,22) alors que d'autres identifient une diminution (18,23) ou même aucun changement de ce paramètre (21).

Le tableau I reprend la comparaison entre le diabète de la mucoviscidose et les diabètes de type 1 et 2.

L'association d'un diabète à une mucoviscidose en péjore le pronostic puisqu'il accroît la mortalité d'un facteur 6 (24) et en aggrave également la morbidité. On assiste en effet souvent à une dégradation significative des paramètres de fonction pulmonaire, déjà dans les quatre à six années précédant le diagnostic de diabète (25,26). Les complications microangiopathiques ont été rapportées alors que la macroangiopathie est rare, sans doute par l'absence d'autres facteurs de risque cardiovasculaires associés (27,28).

Le traitement du diabète de la mucoviscidose vise l'optimisation glycémique. Cette stratégie n'est cependant pas aisée compte tenu des difficultés liées à l'alimentation de ces patients a priori dénutris, à qui l'on recommande une augmentation des apports quotidiens à 120 % des besoins caloriques théoriques (3,29). L'insuline est le traitement standard de l'hyperglycémie. La majorité des patients seront traités par schéma flexible de type basal-prandial associant des analogues ultrarapides et ultra-lents de l'insuline (7). Il n'y a pas de place pour les biguanides (contre-indiqués dans le contexte d'insuffisance respiratoire potentielle) ou les antidiabétiques oraux, sachant les nombreux effets directs et indirects de l'insuline (16). Cette insulinothérapie adaptée permet en effet, outre l'optimisation glycémique, d'améliorer les paramètres nutritionnels (gain pondéral) et respiratoires (amélioration ou stabilisation de la fonction pulmonaire et/ou diminution de la fréquence des exacerbations infectieuses aiguës).

DONNÉES PERSONNELLES (30)

Sachant les données de la littérature faisant état de la fréquence de plus en plus élevée de diabète chez les adultes atteints de mucoviscidose, et eu égard à l'ambiguïté étiopathogénique de ce diabète, nous nous sommes intéressés à cette complication aux conséquences graves en termes de morbidité et de mortalité. Nous avons voulu déterminer sa prévalence et ses caractéristiques cliniques dans une population de patients suivis dans un centre belge spécialisé.

TABLEAU I
LE DIABÈTE DE LA MUCOVISCIDOSE PAR RAPPORT AUX DIABÈTES DE TYPE 1 ET 2

	Type 1	Type 2	Secondaire à la mucoviscidose
Antécédents familiaux	+	+++	-
Age de début (ans)	< 30	> 40	± 20
Mode de début	brutal	progressif	progressif
Poids	normal	excessif	diminué
Symptômes	+++	- ou +	- ou +
Sécrétion d'insuline	↓↓↓	↑ puis ↓(↓)	↓
Réserve insulinaire	non	oui	oui
Sensibilité à l'insuline	↓	↓↓↓	↓ ou nle ou ↑
Cétose	spontanée	non spontanée	rare
Endocrinopathie auto-immune	oui	non	non
Auto-anticorps	oui	non	non
Complications			
Microvasculaires	+	+	+
Macrovasculaires	+	++	-
Neurologiques	+	+	+
Déficit respiratoire	-	-	+

Nous avons choisi de mener une étude rétrospective et avons inclus des patients adultes atteints de mucoviscidose avec mutation connue de $\Delta F508$. Nous avons d'abord analysé les caractéristiques cliniques de ces patients selon le caractère hétérozygote ou homozygote de la mutation et calculé la prévalence de dysglycémie (pré-diabète et diabète) dans cette cohorte (1ère partie). Nous avons par la suite comparé les phénotypes cliniques des sujets avec tolérance glucidique normale ou anormale et étudié par modèle HOMA (pour Homeostasis Model Assessment) les paramètres de fonction B (HOMA-B) et de sensibilité à l'insuline (HOMA-S), nous autorisant à calculer pour chaque patient un produit hyperbolique. Ce produit représente la véritable capacité insulino-sécrétrice de la cellule B car corrélée au degré de sensibilité à l'insuline (2ème partie). Enfin, dans la dernière partie de l'étude, nous avons évalué les effets systémiques d'une insulinothérapie, à la fois sur les paramètres anthropométriques et pulmonaires (3ème partie).

Nous avons inclus septante-six patients atteints de la mutation $\Delta F508$ (47 % d'hommes). L'âge moyen était de 25 ans et l'indice de masse corporel de 21 kg/m². Nous avons recensé 33 patients hétérozygotes pour la mutation $\Delta F508$ (42 %) et 43 patients homozygotes (58 %).

Une anomalie de la tolérance glucidique était observée chez respectivement 24 et 40 % des patients hétérozygotes et homozygotes. La prévalence *per se* de diabète était, selon la définition de l'ADA, de 21 % chez les sujets hétérozygotes et 33 % chez les sujets homozygotes. Les patients diabétiques ou prédiabétiques étaient plus âgés que les patients à tolérance glucidique normale et leur fonction cellulaire B était significativement plus basse, comme attendu (93 ± 49 vs. 125 ± 51 %, p=0.011). Les paramètres de sensibilité à l'insuline étaient quant à eux tout à fait comparables dans les deux groupes. Il en résultait, par conséquent, une diminution du produit hyperbolique B x S.

Une insulinothérapie a été administrée chez 82 % des patients dysglycémiques, à la dose moyenne de 0.52 U/kg/jour. Cela a non seulement permis d'améliorer le taux d'hémoglobine glycatée (de 7.3 ± 1.3 à 6.8 ± 1.2 %) et de majorer l'indice de masse corporelle ($+ 1.8 \pm 2.0$ kg/m², $p=0.030$) mais également d'améliorer certains paramètres de fonction respiratoire, dont la capacité vitale ($p=0.046$).

EN CONCLUSION

Etant donné la prévalence élevée des anomalies de la tolérance glucidique chez les adultes mucoviscidosiques porteurs de la mutation $\Delta F508$ et l'absence de symptomatologie évocatrice dans la plupart des cas, il nous paraît indispensable de recommander un dépistage régulier de cette affection. Une prise en charge optimale et adéquate repose sur une relation étroite entre le diabétologue et tous les spécialistes impliqués. Le traitement de l'hyperglycémie consiste en une insulinothérapie, la plus précoce et la plus flexible possible afin de s'adapter au mode de vie et à l'alimentation des patients. Les objectifs du traitement sont multiples, à la fois une optimisation du contrôle glycémique mais également une amélioration de l'état général, à la fois nutritionnel et pulmonaire.



RÉFÉRENCES

- Hardin DS, Moran A: Diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Endocrinology and Metabolism of North America*. 1999; **28**: 787-800.
- Mackie ADR, Thornton SJ, Edenborough FP: Cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med*. 2003; **20**: 425-436.
- Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, Gauthier L, Jeanneret A, Lavoie A *et al.*: Diabetes : a major co-morbidity in cystic fibrosis. *Diabetes Metab*. 2005; **31**: 221-232.
- Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ: Mechanisms of disease : cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005; **352**: 1992-2001.
- Kerem E, Corey M, Kerem B, Rommens J, Markiewicz D, Levinson H *et al.*: The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis : analysis of the most common mutation ($\Delta F508$). *N Engl J Med*. 1990; **323**: 1517-1522.
- Gan KH, Veeze HJ, van den Ouweland AMW, Halley DJJ, Scheffer H, Van Der Houdt A *et al.*: A cystic fibrosis mutation associated with mild lung disease. *N Engl J Med*. 1995; **333**: 95-99.
- Preumont V, Hermans MP, Buysschaert M: Le diabète de la mucoviscidose: un état des lieux en 2006. XXVI^e Journées Françaises d'Endocrinologie Clinique, Nutrition et Métabolisme, Paris, 24-25 novembre 2006.
- Ratjen F, Doring G: Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003; **361**: 681-689.
- Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C: Diabetes mellitus in cystic fibrosis: a ten-year prospective study. *Diabetologia*. 2000; **43**: 107A.
- Cucinotta D, De Luca F, Scoglio R, Lombardo F, Sferlazzas C, Di Benedetto A *et al.*: Factors affecting diabetes mellitus onset in cystic-fibrosis : evidence from a ten-year follow-up study. *Acta Paediatr*. 1999; **88**: 389-393.
- Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C: Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *Br Med*. 1995; **311**: 655-659.
- De Luca F, Arrigo T, Nibali SC, Sferlazzas C, Gigante A, Di Cesare E *et al.*: Insulin secretion, glycosylated haemoglobin and islet cell antibodies in cystic fibrosis children and adolescents with different degrees of glucose tolerance. *Horm Metab Res*. 1991; **23**: 495-498.
- Yung B, Hodson ME: Diabetes in cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 1999; **92**: 35-40.
- American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006; **29**: 543-548.
- The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1997; **20**: 1183-1197.
- Moran A, Hardin D, Rodman D, Allen HF, Beall RJ, Borowitz D *et al.*: Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus. A consensus conference report. *Diabetes Research and Clinical practice*. 1999; **45**: 61-73.
- Mueller-Brandes C, Holl RW, Nastoll M, Ballmann M: New criteria for impaired fasting glucose and screening for diabetes in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2005; **25**: 715-717.
- Tofé S, Moreno JC, Máiz L, Alonso M, Escobar H, Barrio R: Insulin-secretion abnormalities and clinical deterioration related to impaired glucose tolerance in cystic fibrosis. *European J Endocrinol*. 2005; **152**: 241-247.
- Lanng S, Thorsteinsson B, Erichsen G, Koch C: Glucose tolerance in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1991; **66**: 612-616.
- Lombardo F, De Luca F, Rosano M, Sferlazzas C, Lucanto C, Arrigo T *et al.*: Natural history of glucose tolerance, beta-cell function and peripheral insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with euglycemia. *European J Endocrinol*. 2003; **149**: 53-59.
- Yung B, Noormohamed FH, Kemp M, Hooper J, Lant AF, Hodson ME: Cystic fibrosis-related diabetes: the role of peripheral insulin resistance and β -cell dysfunction. *Diabet Med*. 2002; **19**: 221-226.
- Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, Kahn BB, Smith SA, Adams KS *et al.*: Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes*. 1994; **43**: 1020-1026.
- Hardin DS, LeBlanc A, Para L, Seilheimer DK: Hepatic insulin resistance and defects in substrate utilisation in cystic fibrosis. *Diabetes*. 1999; **48**: 1082-1087.
- Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry 2003. Annual Data Report to the Center Directors, Bethesda, MD. *Cystic Fibrosis Foundation*.
- Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C: Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 1992; **151**: 684-687.
- Milla CE, Warwick WJ, Moran A: Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; **162**: 891-895.
- Yung B, Landers A, Mathalone B, Gyi KM, Hodson ME: Diabetic retinopathy in adults patients with cystic fibrosis-related diabetes. *Respir Med*. 1998; **92**: 871-872.
- Andersen HU, Lanng S, Pressler T, Laugesen CS, Mathiesen ER: Cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*. 2006; **29**: 2660-2663.
- Wilson D, Kalnins D, Stewart C, Hamilton N, Hanna A, Durie P *et al.*: Challenges in the dietary treatment of cystic fibrosis related diabetes mellitus. *Clinical Nutrition*. 2000; **19**: 87-93.
- Preumont V, Hermans MP, Lebecque P, Buysschaert M: Glucose tolerance homeostasis and genotype-phenotype interplay in cystic fibrosis patients with CFTR gene $\Delta F508$ mutation. *Diabetes Care*. 2007; **30**: 1187-1192.