

Le diabète lié à la fibrose kystique – une mise à jour

PAR CATHERINE YU, M.D.

La prévalence du diabète lié à la fibrose kystique (DLFK) a augmenté parallèlement à l'amélioration de la survie chez les patients atteints de FK¹. Bien que l'on ait pensé initialement que le DLFK était bénin², l'émergence de complications microvasculaires ainsi que d'une association avec une baisse de la fonction pulmonaire et une mortalité accrue a modifié l'évaluation du DLFK. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons la classification, le diagnostic, la pathogenèse, l'épidémiologie et l'histoire naturelle de cette entité. Nous passons en revue également les données sur la prise en charge, y compris le dépistage, de cette maladie et résumons les recommandations les plus récentes.

Classification et diagnostic

L'Association canadienne du diabète (ACD) classe le DLFK sous la rubrique « Autres types spécifiques ; Maladies du pancréas³ ». Cependant, le Rapport de la Conférence de consensus de la Fondation de la fibrose kystique reconnaît 4 catégories de tolérance au glucose (tableau 1)⁴. Le rapport qui utilise les mêmes critères diagnostiques que ceux de divers organismes professionnels, y compris l'ACD⁴, fait une distinction entre le DLFK avec et sans hyperglycémie à jeun. Le comité de consensus a reconnu que bien que ces critères soient associés à des complications microvasculaires dans les diabètes de type 1 et de type 2 (DT1, DT2), il n'existe aucune information à cet égard pour le DLFK.

Pathogenèse

Les mutations du régulateur transmembranaire de la FK (CFTR) entraînent des anomalies structurelles et ultérieurement, fonctionnelles au niveau du pancréas exocrine et endocrine. Ces anomalies sont aggravées par divers autres facteurs uniques à la FK qui ont également un impact sur le métabolisme glucosique.

Anomalies structurelles : Les mutations dans le DLFK, une voie chlorure, entraînent la production de sécrétions visqueuses dans tout l'organisme. Dans le pancréas, ces mutations causent une obstruction canalaire avec une infiltration graisseuse et une fibrose progressives⁵. En outre, les dépôts amyloïdes entraînent une destruction et une perturbation de l'architecture et de la composition des îlots pancréatiques⁶, avec une réduction du nombre des cellules alpha et bêta, mais une augmentation relative des cellules delta⁷⁻⁹.

Anomalies fonctionnelles

Déficience en insuline : Parallèlement à la perturbation structurelle des îlots pancréatiques, la sécrétion d'insuline pancréatique et la fonction des cellules bêta sont altérées. La déficience en insuline provient non seulement de la réduction de la masse des cellules bêta due à la destruction des îlots pancréatiques, mais également de la baisse de la fonction des cellules bêta. Même les patients atteints de FK dont la tolérance au glucose est normale présentent un retard et une réduction des pics d'insuline comparativement aux témoins en bonne santé¹⁰. Une diminution de la tolérance au glucose (DTG) et le DLFK sont tous deux caractérisés par une réduction du taux d'insuline durant la première phase¹¹. Cependant, les patients présentant une DTG maintiennent une sécrétion d'insuline totale normale (par une sécrétion prolongée), alors que chez ceux atteints de DLFK, la sécrétion d'insuline totale est réduite¹².

Des études histologiques démontrent que la réduction du nombre d'îlots pancréatiques est corrélée au degré de sécrétion d'insuline³. Cependant, elle n'est pas corrélée au tableau clinique du DLFK⁶. Cela indique qu'il existe d'autres facteurs étiologiques responsables de la progression d'une tolérance normale au glucose (TNG) vers le DLFK, par exemple la résistance à l'insuline.

Résistance à l'insuline : La résistance à l'insuline est accrue chez les patients atteints de DLFK¹³⁻¹⁵, mais les données sont moins claires chez ceux présentant une DTG et une TNG. Certaines études^{11,15,16}, mais non toutes¹³, démontrent une résistance au glucose chez des patients présentant une DTG et une TNG. Une explication possible est que la sensibilité à l'insuline peut dépendre de divers facteurs, tels qu'une inflammation ou une infection en cours. Par exemple, le taux de sédimentation des érythrocytes (un indice de l'inflammation) est corrélé positivement au taux



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
RICHARD GILBERT, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
LOREN GROSSMAN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
MARIA KRAW, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
JOEL RAY, MD
WILLIAM SINGER, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD
CATHERINE YU, MD

Hôpital St. Michael
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

Tableau 1 : Classification de la tolérance au glucose chez les patients atteints de FK, sur la base d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (ÉHPVO) (75 g)

Catégorie	Glycémie à jeun (mmol/L)	Glycémie après 2 heures (mmol/L)
Tolérance normale au glucose	<7,0	<7,8
Diminution de la tolérance au glucose	<7,0	7,8-11,1
DLFK sans hyperglycémie à jeun	<7,0	≥11,1*
DLFK avec hyperglycémie à jeun	≥7,0**	ÉHGPVO non nécessaire

* ou glycémie occasionnelle >11,1 mmol/L à ≥2 occasions avec symptômes
 ** à ≥2 occasions, ou à 1 occasion avec glycémie occasionnelle >11,1 mmol/L
 DLFK = diabète lié à la fibrose kystique
 ÉHGPVO = épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale

d'hémoglobine glucosylée (HbA_{1c}) et est corrélé négativement à la sensibilité à l'insuline¹¹. En outre, la mesure de la résistance à l'insuline par la technique du « clamp » euglycémique hyperinsulinémique a pu sous-estimer le degré de résistance à l'insuline chez ceux atteints de FK, car la production hépatique de glucose n'a pas été complètement inhibée¹³.

Autres facteurs influant sur le métabolisme glucosique :

Étant donné la nature multisystémique de la FK, de nombreux facteurs contribuent à ce tableau glycémique complexe, tels que la malnutrition, la malabsorption, un temps de transit intestinal anormal, un travail respiratoire accru, une dépense énergétique élevée, une déficience en glucagon, une infection aiguë et chronique, la prise de médicaments (p. ex. les glucocorticoïdes) ainsi qu'une dysfonction hépatique.

En résumé, une atteinte pancréatique progressive et la destruction subséquente des cellules bêta, entraînent une anomalie progressive de la sécrétion d'insuline qui, bien qu'étant initialement compensée, peut se révéler par une augmentation de la résistance à l'insuline due à une infection, des médicaments ou d'autres facteurs étiologiques inconnus.

Epidémiologie

Prévalence : La prévalence estimée du DLFK varie selon la source des données, les données de registres sous-estimant probablement la prévalence comparativement aux populations examinées prospectivement. Le rapport annuel 2006¹ du Registre de données sur les patients atteints de fibrose kystique de la Fondation de la fibrose kystique identifie une prévalence globale du DLFK et d'intolérance au glucose de 19,5 %, qui augmente avec l'âge (figure 1a).

La prévalence du DLFK dans des populations examinées prospectivement est encore plus élevée. Par exemple, un centre important de FK aux États-Unis (É.-U.) a rapporté des taux de prévalence du diabète de 9 %, 26 %, 35 % et 43 % chez des patients âgés de 5 à 9 ans, de 10 à 19 ans, de 20 à 30 ans et de > 30 ans, respectivement¹⁷. Les estimations les plus récentes d'un centre français (figure 1b) sont encore plus élevées¹¹.

Incidence : De même, l'incidence augmente avec l'âge. Les patients âgés de 10 ans et de 20 ans ont des taux annuels de 5 % et de 9,3 %, respectivement, et le taux d'incidence annuel moyen est de 3,8 %. Le diabète est diagnostiqué à un âge médian de 21 ans, les sujets les moins âgés ayant 3 ans et les sujets les plus âgés ayant 40 ans¹⁸.

Facteurs de risque : En outre de l'âge avancé, le sexe féminin et l'insuffisance pancréatique peuvent être des facteurs de risque de DLFK. On a découvert que chez les filles, la maladie se déclarait à un plus jeune âge (17 ans vs 21 ans)¹⁸ et celles-ci peuvent présenter un risque généralement plus élevé de diabète¹⁹⁻²¹. Chez les sujets présentant une

insuffisance pancréatique, définie par l'utilisation d'enzymes pancréatiques, la prévalence du DLFK était plus élevée que chez ceux n'en étant pas atteints (15,0 % vs 5,7 %)²⁰.

Tableau clinique

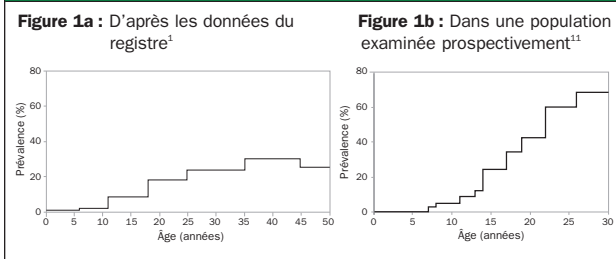
Le tableau clinique du DLFK est insidieux. Lors du diagnostic initial du diabète, les symptômes d'hyperglycémie étaient présents chez 33 % des patients seulement¹⁸. En outre, les signes et les symptômes du DLFK, autres que la polyurie et la polydipsie, sont similaires à ceux de la FK. Ces symptômes incluent un faible gain pondéral, une faible vitesse de croissance, un retard dans la progression de la puberté et une baisse chronique inexplicée de la fonction pulmonaire¹³. En fait, on a observé que ce dernier symptôme apparaissait des années avant le diagnostic de DLFK. L'acido-cétose diabétique est rare et probablement secondaire à la sécrétion résiduelle d'insuline et à une déficience en glucagon. Seuls deux cas ont été identifiés dans la littérature chez des patients qui souffraient de DT1 concomitant, malgré des taux hypoglycémiques allant jusqu'à 64 mmol/L^{2,22}. Enfin, bien que l'on craigne théoriquement une sensibilité à l'hypoglycémie, l'hypoglycémie sévère est rare, et l'inversion d'une hypoglycémie induite par l'insuline est normale (la réponse médiocre du glucagon est compensée par une réponse accrue des cathécholamines)¹².

Progression de l'intolérance au glucose : Le DLFK est caractérisé par une hyperglycémie intermittente entre des périodes de normoglycémie. Par exemple, 58 % des sujets chez qui l'on a diagnostiqué une DTG lors d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HPO) avaient une TNG lors de l'épreuve annuelle suivante¹⁸. Cependant, les sujets présentant une DTG étaient exposés à un risque 5,6 fois plus élevé de développer le diabète que ceux ayant une TNG¹⁸. De même, les sujets souffrant de DLFK progresseront finalement vers une hyperglycémie à jeun. Le pourcentage de patients souffrant de DLFK présentant une hyperglycémie à jeun augmente de < 30 %, à 45 %, 60 % et 100 % à mesure que la durée du diabète augmente (< 2 ans, 2 à 5 ans, 5 à 10 ans et > 14 ans, respectivement)²⁴.

Complications liées au diabète

Complications microvasculaires : Bien que l'on ait pensé initialement qu'une atteinte microvasculaire conjointement au DLFK n'était pas courante², l'existence d'une atteinte microvasculaire conjointement au DLFK suscite actuellement un intérêt croissant. Dans des études de petite envergure (19 à 62 sujets)^{2,25-27}, la prévalence se situait entre 5 % et 36 % pour la rétinopathie, 5 % et 16 % pour la néphropathie et 5 % et 21 % pour la neuropathie. Dans l'étude la plus importante (n = 285 ; âge moyen = 30 ans, durée moyenne du diabète = 4,7 ans), on a constaté que 22 % avaient un rapport microalbumine/créatinine élevé, 19 % souffraient de rétinopathie, 34 % souffraient de neuropathie autonome cardiaque (évaluée par la variabilité de la fréquence cardiaque) et 17 % souffraient de neuropathie somatique (définie par une diminution des sensations, de l'amplitude surale et de la vitesse de conduction nerveuse)²⁴. On a constaté la présence de symptômes gastro-intestinaux (comprenant le reflux gastro-œsophagien, la gastroparésie, la constipation et la diarrhée nocturne) chez 51 % des sujets, bien que ces symptômes puissent être dus à la FK uniquement. Cependant, ces complications n'étaient présentes que chez les sujets atteints d'hyperglycémie à jeun et dont la durée du DLFK était > 5 ans. En outre, ceux présentant des complications avaient un taux d'HbA_{1c} significativement plus élevé que ceux ne développant pas de complications (7,2 % vs 5,9 %). Récemment, van den Berg et

Figure 1 : Estimation de la prévalence du DLFK



coll.²⁸ ont comparé les complications microvasculaires et les facteurs de risque de DLFK et de DT1 chez 79 patients, appariés en fonction du sexe, de l'âge (âge moyen = 31 ans) et de la durée du traitement par l'insuline (durée moyenne = 6,6 – 6,9 ans). Comparativement aux patients atteints de DT1, les patients atteints de DLFK avaient un taux de microalbuminurie significativement plus élevé (21 % vs 4,1 %), mais un taux similaire de macroalbuminurie (1 %), un taux moins élevé de rétinopathie (10 % vs 24 %) et un taux similaire de neuropathie (test au monofilament) (2 % vs 3 %). Les patients atteints de DLFK avaient un taux de cholestérol total significativement moins élevé (3,6 mmol/L vs 4,6 mmol/L) et chez eux, la prévalence du tabagisme (0 % vs 32 %) était moins élevée et le taux d'HbA_{1c} légèrement moins élevé (6,8 % vs 7,4 %). Le rapport cholestérol/lipoprotéines de haute densité (HDL) et les tensions artérielles (TA) diastolique et systolique étaient similaires dans les deux groupes. Bien que la prévalence de la microalbuminurie ait été comparable, les taux de rétinopathie et de neuropathie étaient moins élevés dans l'étude ultérieure, en raison probablement des différences dans les définitions de la rétinopathie et de la neuropathie.

Complications macrovasculaires : Bien que les complications macrovasculaires de la FK soient généralement inconnues (et l'on pensait antérieurement qu'elles étaient réduites)²⁹, 3 rapports de cas décrivent des patients coronariens atteints de FK, dont un était atteint de DLFK³⁰. Le premier cas était une femme âgée de 41 ans atteinte de DLFK compliqué de gastroparésie, de rétinopathie et de neuropathie. Après que la patiente ait succombé à une insuffisance respiratoire, on a constaté accidentellement à l'autopsie qu'elle était atteinte d'athérosclérose généralisée³⁰. Les facteurs de risque cardiaques incluaient un cholestérol total de 5,1 mmol/L et une hypertension progressive avec néphrosclérose démontrée par biopsie à l'âge de 31 ans. Le deuxième cas était un homme asymptomatique âgé de 40 ans chez qui l'on avait constaté accidentellement une hypocinésie segmentaire avec une fonction systolique de grade 2 lors d'une scintigraphie au thallium réalisée dans le cadre d'une étude investigationnelle³¹. Des renseignements sur d'autres facteurs de risque cardiaques n'ont pas été rapportés. Le troisième cas était un homme âgé de 52 ans présentant une dyspnée à l'effort, chez qui l'on avait identifié une anomalie antéroseptale de perfusion réversible à la scintigraphie de stress au thallium qui avait été confirmée par une angiographie, démontrant une atteinte sévère et diffuse³². Le patient n'avait jamais fumé et ne souffrait pas de diabète (HbA_{1c} 5,1 %) ou de dyslipidémie (cholestérol total 3,56 mmol/L, lipoprotéines de basse densité [LDL] 2,05 mmol/L, HDL 0,77 mmol/L et triglycérides 0,85 mmol/L).

Facteurs de risque cardiaques

Dyslipidémie : Malgré un apport élevé en gras total et en gras saturé (représentant 33,0 % et 16,8 % de l'apport énergétique, respectivement) et une supplémentation enzy-

matique, les patients atteints de FK présentant une insuffisance pancréatique avaient des taux de cholestérol normaux^{33,34}. Leur cholestérol total moyen se situait entre 3,57 et 3,77 mmol/L et leurs triglycérides totaux moyens se situaient entre 1,30 et 1,51 mmol/L^{34,35}. Comparativement aux témoins en bonne santé, les adultes atteints de FK avaient un taux moyen de cholestérol total significativement moins élevé (hommes : 3,1 mmol/L vs 4,7 mmol/L ; femmes 3,2 mmol/L vs 4,3 mmol/L)³⁶. Cependant, les patients qui ne présentaient pas d'insuffisance pancréatique avaient un taux sérique de cholestérol dans la gamme normale élevée.

TA : La FK est caractérisée par une faible TA que l'on attribue à une perte sodée dans la sueur due à la mutation du gène CFTR. Legris et coll.³⁷ ont constaté que comparativement aux témoins, les sujets atteints de FK avaient une TA moyenne plus basse, favorisée par une déplétion sodée expérimentale, malgré une augmentation compensatrice de la rénine, de l'aldostérone et de l'angiotensine sériques. Une étude ultérieure³⁸ indique un effet de dosage génique possible. Comparativement aux sujets témoins, chez les porteurs d'une mutation du gène de la FK, la TA systolique était plus faible et l'augmentation de la TA avec l'âge était plus lente, les taux de sodium et de chlorure dans la sueur étant les plus élevés chez les porteurs du gène de la FK dont la TA était la plus basse.

Tabagisme : Les estimations de la prévalence du tabagisme varient de 0 % à 11 % dans les populations adultes^{28,30,40} et sont de 21 % dans une population d'adolescents⁴¹.

Inflammation chronique : L'atteinte pulmonaire dans la FK est caractérisée par des cycles d'altération de la clairance des voies aériennes, d'infection endobronchique chronique et d'inflammation exubérante, démontrées par la production accrue de médiateurs inflammatoires, tels que l'interleukine (IL)-8 et le facteur alpha de nécrose tumorale (TNF- α), ainsi qu'une élévation des réactifs de phase aiguë, tels que le taux de sédimentation des érythrocytes¹¹. La signification de ces facteurs de risque dans le développement d'une atteinte macrovasculaire n'est pas encore connue dans la population atteinte de DLFK. Cependant, étant donné que la survie s'améliore, une atteinte macrovasculaire prématurée peut devenir une comorbidité importante chez les sujets atteints de DLFK. Il sera nécessaire de faire preuve d'une plus grande attention à la modification des facteurs de risque et de reconnaître les causes cardiaques dans le tableau clinique du patient atteint de FK à mesure que cette population vieillit.

Impact du DLFK sur la FK

En outre de ces complications typiques, on doit également prendre en considération les interactions complexes entre le DLFK et la FK, y compris l'impact du diabète sur les paramètres importants de la FK. Lorsque l'on prend en considération la pathogenèse de ces paramètres, le paradigme glycémique de déficience en insuline doit être élargi pour inclure l'effet anabolique de l'insuline sur le métabolisme des lipides et des protéines. Dans le contexte d'un patient diabétique atteint de FK, la déficience en insuline favorise un état de catabolisme chronique des protéines^{43,44}, entraînant une croissance réduite¹¹, une atrophie des muscles respiratoires avec ultérieurement une fonction pulmonaire réduite, et une mortalité accrue.

Fonction pulmonaire réduite : Les patients diabétiques atteints de FK ont une moins bonne fonction pulmonaire que les patients non diabétiques^{20,45}. On peut observer une baisse de la fonction pulmonaire 2 à 4 ans avant le diagnostic de DLFK^{23,40,47}, et celle-ci est directement proportionnelle à la sévérité de l'intolérance au glucose et au degré de déficience

en insuline⁴⁸. Les patients atteints de DLFK ont eu davantage d'exacerbations pulmonaires nécessitant un traitement avec des antibiotiques parentéraux, comparativement aux patients non diabétiques (1,55/an *vs* 0,78/an) et une prévalence plus élevée du complexe *Burkholderia cepacia* (10,3 % *vs* 5,2 %), qui dans la FK est également associée à une détérioration accélérée de la fonction pulmonaire et à une survie plus courte⁴⁰. Significativement, l'observation dans cette population de l'apparition précoce d'une altération du métabolisme du glucose (définie comme une DTG à < 15 ans et une hyperglycémie diabétique provoquée par voie orale à < 18 ans) était associée à un taux plus élevé de greffe pulmonaire¹¹.

Mortalité accrue : Le DLFK est également associé à une mortalité accrue et à une survie réduite. Une étude rétrospective menée auprès de 448 patients a rapporté que < 25 % des patients atteints de FK et de diabète avaient survécu jusqu'à l'âge de 30 ans, par opposition à 60 % chez les sujets non diabétiques⁴⁶. Il est intéressant de noter que Milla et coll.⁵⁰ ont constaté que comparativement aux sujets non atteints de DLKF, la survie médiane chez les femmes atteintes de DLFK, mais non chez les hommes, était réduite (femmes : 47,0 ans *vs* 30,7 ans ; hommes : 49,5 ans *vs* 47,4 ans). Les patients atteints d'hyperglycémie à jeun et de dyslipidémie précoce suscitent des préoccupations particulières, étant donné que chez ceux atteints d'hyperglycémie à jeun, la prévalence de la mortalité est 4 fois plus élevée (aucune différence entre les sexes)²⁴. L'apparition d'une hyperglycémie provoquée par voie orale avant l'âge de 15 ans et du DLFK avant l'âge de 18 ans est associée à un taux moins élevé de survie¹¹. Ainsi, en outre des multiples complications microvasculaires et de complications macrovasculaires potentielles, l'impact important du DLFK sur d'importants indicateurs et paramètres de santé dans la FK révèle que le DLFK est une entité clinique conséquente dans l'évaluation et la prise en charge de la FK.

Prise en charge

Lignes directrices consensuelles

L'ACD ou l'*American Diabetes Association* (ADA) et les sociétés canadienne ou américaine de thoracologie n'ont pas fait de recommandations spécifiques sur le DLFK. La Fondation de la fibrose kystique a convoqué une conférence de consensus en 1998 pour définir les normes pour le diagnostic, le dépistage et la prise en charge du DLFK⁴. En l'absence d'une base de données fiable, de nombreuses recommandations ont été extrapolées de la littérature de l'ADA sur le DT1 et le DT2 et adaptées aux caractéristiques cliniques uniques de cette population.

Prestation de soins de santé et dépistage : Le patient atteint de DLFK devrait être pris en charge par une équipe multidisciplinaire expérimentée, incluant des médecins (spécialiste des troubles respiratoires, endocrinologue, gastro-entérologue, etc.), des infirmiers/infirmières enseignants spécialisés dans le diabète, des diététiciens et des travailleurs sociaux⁴.

Le rapport de consensus recommandait d'effectuer des examens de dépistage chez les sujets asymptomatiques avec une mesure occasionnelle annuelle de la glycémie, suivie de la mesure de la glycémie à jeun si elle est > 7,0 mmol/L, et chez les sujets symptomatiques

avec une épreuve d'hyperglycémie provoquée par l'ingestion de 75 mg de glucose⁴. Cependant, la glycémie occasionnelle et la glycémie à jeun ont une sensibilité médiocre. Par exemple, dans une étude, on a constaté que lors du diagnostic du diabète, une hyperglycémie à jeun ($\geq 7,8$ mmol/L) n'était présente que chez 16 % des sujets¹⁸. Ainsi, divers chercheurs et centres de FK recommandent le dépistage du DLFK au moyen de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale^{18,51-53}.

Autres tests de dépistage : Bien que l'épreuve de charge en glucose (50 g) ait été extrêmement sensible (100 %), elle a eu une spécificité médiocre (50 %)⁵⁴. De même, le taux d'HbA_{1c} (> 6,0 %-6,4 %) a eu une sensibilité de 16 % à 50 % seulement comparativement à une épreuve d'hyperglycémie provoquée par l'ingestion de 75 g de glucose¹⁸⁻⁵⁴.

Contrôle glycémique

Valeurs glycémiques cibles : Il n'existe pas d'études épidémiologiques à grande échelle visant à identifier une valeur glycémique seuil pour réduire les complications dans le DLFK. Cependant, certaines données indiquent qu'un contrôle glycémique plus rigoureux entraîne une diminution des complications. En l'absence de données spécifiques à la population atteinte de DLFK, le rapport consensuel a adopté les valeurs cibles glycémiques de l'ADA pour le DT1 et le DT2 visant une glycémie préprandiale de 5 à 7 mmol/L, une glycémie postprandiale < 10 mmol/L et un taux d'HbA_{1c} < 7 %⁵⁵.

Surveillance : Aucune étude n'a examiné spécifiquement le rôle de l'auto-surveillance de la glycémie capillaire (ASGC) dans la population atteinte de DLFK. Le rapport de consensus recommande une ASGC au moins 3 à 4 fois/jour, incluant des évaluations postprandiales et des évaluations mensuelles tôt le matin⁴. La mesure du taux d'HbA_{1c} chez les sujets atteints de DLFK peut représenter une sous-estimation de la glycémie moyenne, en raison de la réduction du temps de renouvellement des globules rouges⁵⁶. Cependant, on continue à l'utiliser dans la pratique clinique et la recherche.

Modification du mode de vie (nutrition et activité physique) : Étant donné que la FK est caractérisée par une malabsorption du gras, un catabolisme des protéines et une importante dépense énergétique, on suggère d'adopter un régime à haute teneur en gras (35 %-40 % de l'énergie) et en protéines (15 %-20 % de l'énergie) de 120 % de l'apport quotidien habituel recommandé⁴. Afin d'optimiser le contrôle glycémique, l'apport en glucides complexes devrait être réparti régulièrement pendant toute la journée⁵⁷ et l'apport en sel n'est pas restreint. Bien que l'exercice aérobique améliore la fonction pulmonaire⁵⁸, il n'existe aucune étude jusqu'à présent sur le rôle de l'activité physique spécifiquement dans la prise en charge du DLFK.

Agents antihyperglycémiques : Bien que certains centres spécialisés dans la FK utilisent des médicaments par voie orale, l'insulinothérapie est recommandée et elle est la méthode la plus répandue⁵⁹. Une revue Cochrane systématique récente a permis d'identifier l'absence d'études avec répartition aléatoire et contrôlées évaluant l'efficacité et les effets indésirables de l'insuline et d'autres agents antihyperglycémiques dans la prise en charge du DLFK et donc, la nécessité d'une telle étude⁵⁹. En l'absence de données, le rapport de consensus recommande d'utiliser l'insulinothérapie dans

la prise en charge du diabète, en réservant les médicaments oraux uniquement au contexte d'une étude contrôlée⁴. De nombreuses préoccupations pratiques et théoriques limitent l'utilisation des agents oraux dans la prise en charge du DLFK, incluant le risque d'acidose lactique, la liaison au CFTR, le risque d'hépatotoxicité et l'aggravation de la malabsorption avec l'usage des biguanides⁶⁰, des sulfonyles^{61,62}, des thiazolidinediones⁶⁰ et des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase⁶³, respectivement ; des sécrétagogues n'appartenant pas à la famille des sulfonyles, tels que le répaglinide, ont été utilisés⁶³ et ils offraient l'avantage de traiter l'hyperglycémie postprandiale.

Expérience de l'utilisation de l'insulinothérapie : Non seulement l'utilisation de l'insuline entraîne une réduction des fluctuations glycémiques postprandiales et du taux d'HbA_{1c}⁶³, mais elle joue également un rôle dans le métabolisme des protéines affectant l'état nutritionnel et la fonction pulmonaire. Deux études rétrospectives longitudinales menées auprès de 14 et 18 patients atteints de DLFK ont décrit une inversion de la baisse de l'indice de masse corporelle (IMC) lors de l'instauration d'un traitement avec de l'insuline mixte ou d'une association d'insuline à durée d'action intermédiaire et à courte durée d'action, une ou deux fois par jour^{23,65}. Ces études ont démontré non seulement que l'instauration d'une insulinothérapie entraînait une amélioration de l'IMC, mais également une inversion de la baisse de la fonction respiratoire. Une étude prospective menée auprès de 6 patients a appuyé ces observations, documentant une baisse de l'IMC, du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et du score clinique, conjointement à une altération de la réponse insulinaire durant la première phase. Toutes les mesures ont été inversées ultérieurement avec l'instauration d'un traitement par de l'insuline mixte, deux fois par jour.

Le mécanisme biologique à la base de ces observations est probablement multifactoriel, mais peut inclure les effets favorables de l'insulinothérapie sur le métabolisme des protéines et la réduction des infections pulmonaires. Une étude menée auprès de 28 patients atteints de DLFK a démontré une amélioration significative de la synthèse protéique nette 3 mois après l'instauration de l'insulinothérapie⁶⁷. En outre, le pourcentage d'examen des expectorations positifs pour *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae* a diminué chez les patients diabétiques⁶⁵. Enfin, l'instauration d'insuline basale, la glargine, ou son ajout à un traitement prandial avec de l'insuline à courte durée d'action a réduit le nombre des infections pulmonaires chez 8 patients atteints de DLFK⁶⁵. Sur la base de ces données, certains chercheurs suggèrent que l'insulinothérapie devrait être initiée au moment du diagnostic de diabète sucré⁶⁵.

Dépistage de complications

Complications microvasculaires : En raison de la prévalence élevée des complications microvasculaires, les chercheurs recommandent des examens de dépistage annuels en vue d'identifier des complications après une durée connue du diabète de 5 ans chez les patients atteints de DLFK et d'hyperglycémie à jeun, ainsi que des examens immédiats de dépistage dans le cas d'un diabète d'apparition nouvelle de durée inconnue^{24,28}. Le rapport consensuel recommande d'effectuer des examens

de dépistage au moment du diagnostic initial, avec un examen des pieds, un examen oculaire pupilles dilatées annuel et la mesure annuelle de l'albumine urinaire⁴.

Identification et modification des complications macrovasculaires et des facteurs de risque cardiaques : Les patients adultes atteints de FK ont survécu jusqu'à un âge où la coronaropathie devient prévalente¹. Les rapports de cas³⁰⁻³² suggèrent que la coronaropathie devrait être incluse dans le diagnostic différentiel de dyspnée persistante associée à une gêne thoracique comme chez les patients ne souffrant pas de FK, en étant particulièrement attentif aux facteurs de risque cardiaques. Bien que le rapport de consensus ne fasse aucune recommandation spécifique sur le dépistage des maladies macrovasculaires dès le diagnostic, il recommande la mesure régulière de la TA, ainsi que l'établissement du profil lipidique à jeun de base après l'obtention d'un contrôle métabolique, et des évaluations ultérieures uniquement si les résultats sont anormaux ou en présence d'antécédents familiaux de dyslipidémie ou de maladie cardiovasculaire. Mis à part un rapport de cas dans lequel on a utilisé de l'acide acétylsalicylique pour un AVC secondaire à une embolie paradoxale due à un cathéter intraveineux à demeure, il n'existe pas d'autres études sur les traitements antiplaquettaires, hypolipémiants ou anti-hypertenseurs dans la prévention primaire ou secondaire des maladies macrovasculaires dans cette population.

Résumé

Le DLFK provenant de lésions pancréatiques progressives et d'une déficience en insuline, est une complication insidieuse, mais courante, de la FK. Il est caractérisé initialement par une intolérance au glucose intermittente et évolue vers un diabète manifeste accompagné d'hyperglycémie à jeun. Alors que l'on pensait initialement qu'il était bénin, la durée de vie croissante a révélé une prévalence similaire de complications microvasculaires, l'émergence de maladies macrovasculaires ainsi qu'un impact négatif sur l'état nutritionnel, la fonction pulmonaire et la mortalité. Étant donné ces complications, des examens de dépistage agressifs peuvent être recommandés. Les complications microvasculaires devraient être recherchées comme dans d'autres populations diabétiques et les facteurs de risque cardiaques devraient être identifiés. Bien que l'insulinothérapie soit par consensus la norme de soins, d'autres études sont nécessaires pour élucider son rôle dans l'issue de la FK, ainsi que le rôle des agents oraux. D'autres études sur l'impact du diabète et le développement de complications guideront les cliniciens vers le traitement optimal.

Références

1. Cystic Fibrosis Foundation. *Cystic Fibrosis Foundation Patients Registry Annual Data Report*, 2006. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2006.
2. Rodman HM, Doershuk CF, Roland JM. The interaction of two diseases: diabetes mellitus and cystic fibrosis. *Medicine*. 1986;65:389-397.
3. Comités des lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Les Lignes directrices de pratique clinique 2003 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Can J Diabetes*. 2003;27(Suppl 2):S1-S152.
4. Moran A, Hardin D, Rodman D, et coll. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;45(1):61-73.
5. Lohr M, Goertchen P, Nizze H, et coll. Cystic fibrosis associated islet changes may provide a basis for diabetes. An immunocytochemical and morphometrical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1989;414(2):179-185.
6. 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):1267-1272.
7. Handwerker S, Roth J, Gorden P, Di Sant' AP, Carpenter DF, Peter G. Glucose intolerance in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1969;281:451-461.

8. Soejima K, Landing BH. Pancreatic islets in older patients with cystic fibrosis with and without diabetes mellitus: morphometric and immunocytologic studies. *Pediatr Pathol.* 1986;6(1):25-46.
9. Abdul-Karim FW, Dahms BB, Velasco ME, Rodman HM. Islets of Langerhans in adolescents and adults with cystic fibrosis. A quantitative study. *Arch Pathol Lab Med.* 1986;110:602-606.
10. 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):221-226.
11. Bismuth E, Laborde K, Taupin P, et coll. Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity, and death in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2008;152(4):540-545.
12. Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson RP. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1991;118(5):715-723.
13. Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, et coll. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes.* 1994;43(8):1020-1026.
14. Lannig S, Thorsteinsson B, Roder ME, Nerup J, Koch C. Insulin sensitivity and insulin clearance in cystic fibrosis patients with normal and diabetic glucose tolerance. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(2):217-223.
15. Hardin DS, Leblanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281(5):E1022-E1028.
16. Tofé S, Moreno JC, Maiz L, Alonso M, Escobar H, Barrio R. Insulin-secretion abnormalities and clinical deterioration related to impaired glucose tolerance in cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(2):241-247.
17. Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1998;133(1):10-17.
18. Lannig S, Hansen A, Thorsteinsson B, et coll. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ.* 1995;311(7006):655-659.
19. Lannig S. Glucose intolerance in cystic fibrosis patients. *Paediatr Respir Rev.* 2001;2(3):253-259.
20. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr.* 2005;146(5):681-687.
21. Cawood TJ, McKenna MJ, Gallagher CG, et coll. Cystic fibrosis-related diabetes in adults. *Ir Med J.* 2006;99(3):83-86.
22. Atlas AB, Finegold DN, Becker D, Trucco M, Kurland G. Diabetic ketoacidosis in cystic fibrosis. *Am J Dis Child.* 1992;146(12):1457-1458.
23. Rolon MA, Benali K, Munck A, et coll. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr.* 2001;90:860-867.
24. Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, et coll. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1056-1061.
25. Chazan BI, Balodimos MC, Holsclaw DS, et coll. Microcirculation in young adults with cystic fibrosis: retinal and conjunctival vascular changes in relation to diabetes. *J Pediatr.* 1970;77(1):86-92.
26. Sullivan MM, Denning CR. Diabetic microangiopathy in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1989;84(4):642-657.
27. Lannig S, Thorsteinsson B, Lund-Andersen C, et coll. Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and late diabetic complications. *Acta Paediatr.* 1994;83(1):72-77.
28. van den Berg JM, Morton AM, Kok SW, Pijl H, Conway SP, Heijerman HG. Microvascular complications in patients with cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). *J Cyst Fibros.* 2008; Jul 10.
29. Holman RL, Blanc W, Anderson D. Decreased aortic atherosclerosis in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics.* 1959;24(1):34-39.
30. Schlesinger DM, Holsclaw DS, Fyfe B. Generalized atherosclerosis in an adult with CF and diabetes mellitus (Abstract). *Pediatr Pulmonol.* 1997;16(Suppl. 14):365A.
31. Fraser KL, Tullis E, Sason Z, Hyland RH, Thornley KS, Hanly PJ. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis. *Chest.* 1999;115(5):1321-1328.
32. Onady GM, Farinet CL. An adult cystic fibrosis patient presenting with persistent dyspnea: case report. *BMC Pulm Med.* 2006;6:9.
33. Stewart C, Wilson DC, Hanna AK, Corey M. Lipid metabolism in adults with cystic fibrosis. Présenté au : 11th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, 23-26 octobre 1997; Nashville, Tennessee. Résumé 366.
34. Gordon CM, Anderson EJ, Herlyn K, et coll. Nutrient status of adults with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(12):2114-2119.
35. Figueroa V, Milla C, Parks EJ, Schwarzenberg SJ, Moran A. Abnormal lipid concentrations in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(6):1005-1011.
36. Slesinski MJ, Gloninger MF, Costantino JP, Orenstein DM. Lipid levels in adults with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc.* 1994;94(4):402-408.
37. Legris GJ, Dearborn D, Stern R, et coll. Sodium space and intravascular volume: dietary sodium effects in cystic fibrosis and healthy adolescent subjects. *Pediatrics.* 1998;101(1 Pt 1):48-56.
38. Super M, Irtiza-Ali A, Roberts SA, et coll. Blood pressure and the cystic fibrosis gene: evidence for lower pressure rises with age in female carriers. *Hypertension.* 2004;44(6):878-883.
39. Stern RC, Byard PJ, Tomashefski JF Jr, Doershuk CF. Recreational use of psychoactive drugs by patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1987;111(2):293-299.
40. Verma A, Clough D, McKenna D, Dodd M, Webb AK. Smoking and cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 2001;94(Suppl 40):29-34.
41. Britto MT, Garrett JM, Dugliss MA, et coll. Risky behavior in teens with cystic fibrosis or sickle cell disease: a multicenter study. *Pediatrics.* 1998;101(2):250-256.
42. Chmiel JF, Berger M, Konstan MW. The role of inflammation in the pathophysiology of CF lung disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002;23(1):5-27.
43. Miller M, Ward L, Thomas BJ, et coll. Altered body composition and muscle protein degradation in nutritionally growth-retarded children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 1982;36(3):492-499.
44. Moran A, Milla C, Ducret R, et coll. Protein metabolism in clinically stable adult cystic fibrosis patients with abnormal glucose tolerance. *Diabetes.* 2001;50(6):1336-1343.
45. Koch C, Rainisio M, Madessani U, et coll. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32(5):343-350.
46. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, et coll. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1988;112(3):373-377.
47. Lannig 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(9):684-687.
48. 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):891-895.
49. Fauroux B, Hart N, Belfar S, et coll. *Burkholderia cepacia* is associated with pulmonary hypertension and increased mortality among cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol.* 2004;42(12):5537-5541.
50. 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):2141-2144.
51. Solomon MP, Wilson DC, Corey M, et coll. Glucose intolerance in children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2003;142(2):128-132.
52. Moran A, Milla C. Abnormal glucose tolerance in cystic fibrosis: why should patients be screened? *J Pediatr.* 2003;142(2):97-99.
53. 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.
54. Lee KM, Miller RJ, Rosenberg FM, Kreisman SH. Evaluation of glucose tolerance in cystic fibrosis: comparison of 50-g and 75-g tests. *J Cyst Fibros.* 2007;6(4):274-276.
55. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26 (Suppl 1):S33-S50.
56. Hardin DS, Moran A. Diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28(4):787-800.
57. Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, et coll. Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab.* 2005;31(3 Pt 1):221-232.
58. Bradley J, Moran F. Physical training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;2:CD002768.
59. Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD004730.
60. Onady GM, Langdon LJ. Insulin versus oral agents in the management of cystic fibrosis related diabetes: a case based study. *BMC Endocr Disord.* 2006;6:4.
61. Culler FL, McKean LP, Buchanan CN, Caplan DB, Meacham LR. Glipizide treatment of patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;18(3):375-378.
62. Roseacker 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):351-355.
63. 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):1706-1710.
64. Kentrup H, Bongers H, Spengler M, Kusenbach G, Skopnik H. Efficacy and safety of acarbose in patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *Eur J Pediatr.* 1999;158(6):455-459.
65. Lannig S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr.* 1994;83(8):849-853.
66. Nousia-Arvanitakis S, Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M. Insulin improves clinical status of patients with cystic-fibrosis-related diabetes mellitus. *Acta Paediatr.* 2001;90(5):515-519.
67. Mahroukh R, Chapman K, Stewart C, et coll. Changes in response to insulin and the effects of varying glucose tolerance on whole-body protein metabolism in patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):421-426.
68. Franzese A, Spagnuolo MI, Sepe A, Valerio G, Mozzillo E, Raia V. Can glargine reduce the number of lung infections in patients with cystic fibrosis-related diabetes? *Diabetes Care.* 2005;28(9):2333.
69. Sritippayawan S, MacLaughlin EF, Woo MS. Acute neurological deficits in a young adult with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35(2):147-151.

Réunion scientifique à venir

15 au 18 octobre 2008

Conférence professionnelle et assemblées annuelles de l'Association canadienne du diabète (ACD)/Société canadienne d'endocrinologie et du métabolisme (CSEM)
Montréal, Québec

Renseignements : http://www.diabetes.ca/Section_Professionals/Conflindex.asp

La Dr Yu déclare qu'elle n'a aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement à *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

sanofi-aventis

© 2008 Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. [™] *Endocrinologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.