

Le diabète associé à la mucoviscidose

M. Maes, E. Govaere, P. Lebecque

- ✓ Le diabète associé à la mucoviscidose est une entité distincte des autres formes de diabète.
- ✓ Il peut être temporaire, déclenché notamment par une nécessaire corticothérapie.
- ✓ Rare avant 10 ans, il affecte aujourd'hui près d'un adulte sur cinq. En raison de l'amélioration du pronostic de la mucoviscidose, il deviendra la principale complication extra-respiratoire de cette maladie.
- ✓ Il ne menace pratiquement pas les patients dont le pancréas exocrine reste fonctionnel.
- ✓ Dans un tiers des cas, il se manifeste par un besoin fréquent d'uriner, une soif intense, une perte de poids. Mais le début de la maladie est le plus souvent insidieux.
- ✓ Ce diabète est assez stable, facile à équilibrer. Sa prise en charge est importante, notamment pour prévenir la survenue à moyen terme de complications par atteinte microvasculaire (yeux, reins, système nerveux périphérique). Elle repose avant tout sur une administration d'insuline et alourdit significativement le traitement.

PREVALENCE ET DEFINITION

En Europe comme en Amérique du Nord, les plus vastes registres de patients atteints de mucoviscidose font apparaître que 5 à 6 % d'entre eux présentent un diabète traité par insuline. L'incidence de cette complication dépend de l'âge : elle est rare avant 10 ans (1%), survient en moyenne vers l'âge de 20 ans, atteint certainement plus de 10 % des adultes. Sa fréquence ira donc croissant avec l'amélioration du pronostic de la maladie. Ces premiers chiffres sont minimalistes parce que le développement de cette complication est souvent insidieux et qu'elle ne fait, dans bien des centres, pas l'objet d'un dépistage efficace régulier. Les modalités optimales d'un tel dépistage restent d'ailleurs discutées (cf infra).

Un problème de définition se pose en outre, dont les implications thérapeutiques sont importantes.

Au Danemark, 278 patients ont été classifiés sur base de leur réponse à un test de surcharge orale au glucose (OGTT : 1.75 g de glucose/kg, max. : 75 g) (tableau 5.1). La prévalence de « diabète » dans cette étude est d'1.5% à 10 ans, 13 à 20 ans, 50 % à 30 ans.

Tableau 5.1 Tolérance au glucose : classification de l'OMS (1985), utilisée dans les études danoises sur la mucoviscidose

	Glycémie au temps 2H de l'OGTT
tolérance normale	≤ 160 mg/100 ml *
tolérance altérée	160 - 220 mg/100 ml
diabète	≥ 220 mg/100 ml

* 1 mmol/L = 18 mg/100 ml

Au Minnesota, une autre large étude portant sur 371 patients a retenu d'autres critères, définis par une récente réunion de consensus sous l'égide de la Fondation nord-américaine de la Mucoviscidose (tableau 5.2). La raison pour laquelle une catégorie intermédiaire supplémentaire a été retenue dans cette classification (diabète associé à la mucoviscidose sans hyperglycémie à jeun) tient à l'incertitude actuelle quant au risque à moyen terme de microangiopathie encouru par ce groupe.

Tableau 5.2 Tolérance au glucose dans la mucoviscidose selon un récent consensus (Moran et al. 1999)

Catégorie	Glycémie à jeun en mg/100 ml (mmol/L)	Glycémie au temps 2H d'un test de surcharge glucidique
1. tolérance au glucose normale	<126 (7)	<140 (7.8)
2. intolérance glucidique	<126 (7)	140-200 (7.8-11.1)
3. diabète associé à la mucoviscidose avec glycémie à jeun normale	<126 (7)	≥ 200 (11.1)
4. diabète associé à la mucoviscidose avec glycémie à jeun anormale	≥ 126 (7)	inutile

Les stigmates biologiques d'un diabète associé à la mucoviscidose peuvent être chroniques ou intermittents (présents alors seulement dans des situations de stress, comme une exacerbation des symptômes respiratoires)

Avec ces critères, la prévalence du diabète (catégories 3 et 4) est de 9 % entre 5 et 9 ans, 26% entre 10 et 19 ans, 35 % entre 20 et 30 ans, 43 % au-delà de 30 ans. Environ 2/3 des patients appartiendraient à la catégorie 3 qui ne nécessite, selon le consensus nord-américain, pas d'office une insulinothérapie. D'autres critères sont parfois utilisés.

Peu de données sont disponibles sur le rythme auquel se succèdent dans le temps les stades d'évolution des anomalies de la tolérance au glucose décrits plus haut. Il semble que moins de 5 % des adultes avec intolérance glucidique (catégorie 2) présentent une hyperglycémie à jeun endéans les 2 ans. Dans une étude, la proportion de patients de la catégorie 3 (glycémie au temps 2 H de l'OGTT > 200 mg/100 ml) passant en 2 ans à la catégorie 4 (diabète avec hyperglycémie à jeun) atteint 35 %.

En Europe, quelque 25 % des patients atteints d'un diabète associé à la mucoviscidose sont traités par des antidiabétiques oraux. Ceux-ci sont moins utilisés en Amérique du Nord. Ici encore, il est possible qu'une différence de définition contribue à cette situation.

UNE ENTITE DISTINCTE

Le diabète associé à la mucoviscidose diffère des 2 grands types de diabète traditionnellement reconnus, même s'il partage avec chacun d'eux certaines caractéristiques.

Il est à considérer comme une entité réellement distincte avec en particulier :

- Une physiopathologie « intermédiaire », qui reste discutée.

La sécrétion d'insuline est diminuée mais non absente. L'élimination rénale de l'insuline serait accélérée. Après une surcharge orale en glucose, la réponse en insuline est faible et retardée tandis que l'inhibition attendue de la sécrétion de glucagon est absente ou seulement partielle. La sensibilité à l'insuline serait peu altérée, sauf en cas d'exacerbations respiratoires de la maladie ou lors d'une corticothérapie. L'auto-immunité ne paraît pas en cause.

- Des manifestations cliniques insidieuses, variables et parfois intermittentes.

Cliniquement, l'installation d'un diabète associé à la mucoviscidose est progressive. Polyurie et polydipsie sont plutôt inhabituelles. Perte de poids et fatigue peuvent être liés à l'évolution pulmonaire. La décompensation acido-cétosique est rare.

Les stigmates cliniques et biologiques peuvent en outre être intermittents. Parmi les facteurs capables d'en induire temporairement l'apparition figurent surtout :

- la survenue d'un épisode sévère d'exacerbation des symptômes respiratoires
- une hyperalimentation (entérale ou parentérale)
- une administration de corticostéroïdes par voie générale (traitement d'une aspergillose bronchopulmonaire allergique, immunosuppression après transplantation...)
- une grossesse.

Notion importante si elle se confirme - et de récentes données prospectives vont dans ce sens - : plusieurs auteurs ont rapporté un déclin accéléré des paramètres nutritionnels et spirométriques au cours des 2 à 4 années précédant le diagnostic du diabète. Réversible sous insuline, ce déclin n'était pas expliqué par un nombre accru d'épisodes infectieux pulmonaires. Il pourrait donc constituer un signe révélateur du diabète.

- *L'apparente absence de complications macrovasculaires (cardiovasculaires).*

Les complications microvasculaires classiques du diabète (oculaires, rénales ou touchant le système nerveux périphérique) ont été décrites chez certains patients présentant un diabète associé à la mucoviscidose. En revanche, à quelques cas près, les complications macrovasculaires (cardiovasculaires) n'ont à ce jour pas été rapportées. Peut-être le recul actuel est-il insuffisant. Mais peut-être aussi la malabsorption des graisses favorise-t-elle un profil lipidique plus protecteur dans cette affection.

- *Une prise en charge spécifique par certains aspects.*

Le traitement d'un diabète vient ici s'ajouter à celui, astreignant et qui reste prioritaire, de la mucoviscidose. Il l'alourdit significativement, ainsi que le suivi. Des compromis peuvent être à considérer, s'agissant surtout des formes les moins florides. Dans ces dernières, on comprend l'intérêt suscité par un éventuel recours initial aux antidiabétiques oraux (cf infra). Les recommandations diététiques diffèrent de celles proposées dans les formes traditionnelles de diabète (cf infra) et illustrent la prépondérance à donner en cas de conflit à la prise en charge de l'affection de base.

MORTALITE, MORBIDITE

Dans la littérature, il n'y a pas aujourd'hui d'unanimité sur le point de savoir si l'apparition d'un diabète constitue un facteur de pronostic défavorable dans la mucoviscidose. Issues du registre nord-américain, les données les plus larges supportent pourtant clairement cette assertion. Et à moyen terme, l'éventuelle survenue de complications liées à une microangiopathie chez une population appelée à vieillir a le potentiel d'influer sur la survie.

Comme évoqué plus haut, l'apparition d'un diabète associé à la mucoviscidose semble pouvoir affecter négativement l'évolution de la maladie pulmonaire.

Favorisant un état de malnutrition, un déficit des effets anabolisants de l'insuline pourrait y contribuer. De telles données plaideraient pour un dépistage plus systématique et un traitement plus précoce.

DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC

Le tableau 5.3 résume les critères de diagnostic récemment proposés lors de la conférence de consensus nord-américaine (Moran et al. 1998).

Tableau 5.3 : *Critères actuels de diagnostic*

1. OGTT : glycémie à 2H \geq 220 mg/100 ml *ou*
2. au moins 2 glycémies à jeun \geq 126 mg/100 ml *ou*
3. une glycémie à jeun \geq 126 mg/100 ml plus une glycémie au hasard \geq 200 mg/100 ml *ou*
4. deux glycémies au hasard \geq 200 mg/100 ml chez un patient symptomatique

Il est important de pouvoir reconnaître le caractère transitoire de certaines anomalies et si elles sont mineures de réinvestiguer la situation en état stable.

Le seul contrôle d'une glycémie à jeun sera par définition normal dans la catégorie 3 (2/3 des patients mucoviscidosiques « diabétiques » à Minneapolis).

En présence d'une glycémie à jeun normale, un OGTT doit pouvoir être discuté dans plusieurs circonstances et notamment en cas de :

- polyurie et polydipsie inexpliquées
- évolution pondérale défavorable en dépit d'un apport calorique adéquat
- dégradation inexpliquée de la fonction respiratoire
- puberté tardive
- grossesse envisagée.

Isolément, le taux d'Hb glycatée est lui aussi considéré comme un test de dépistage peu sensible.

Proposé en particulier par l'équipe danoise, le contrôle annuel d'un OGTT chez tous les patients de plus de 10 ans peut apparaître exagérément contraignant. Yung et Hodson ont suggéré une approche plus sélective. Un OGTT est vérifié chez les patients présentant une insuffisance pancréatique exocrine et au moins un des critères suivants : taux d'Hb glycatée $>$ 6.1%, glycémie au hasard $>$ 200

mg/100 ml, symptômes d'hyperglycémie ou perte de poids inexplicée.

Cette stratégie permettrait d'identifier près de 90 % des diabètes révélés par un contrôle systématique annuel de l'OGTT.

En pratique, il n'existe pas aujourd'hui de consensus sur les modalités optimales de dépistage du diabète associé à la mucoviscidose. Une combinaison variable de contrôles de l'Hb glycatée, des glycémies (à jeun, en postprandial ou au hasard), de l'OGTT (en cas d'anomalies des autres paramètres ou de doute clinique quant à l'évolution) reste habituelle dans la plupart des centres.

TRAITEMENT

La mise en route d'un traitement par insuline s'impose chez les patients symptomatiques ou présentant des troubles majeurs de la tolérance glucidique. Le plus souvent, deux injections quotidiennes suffiront à équilibrer le diabète. Avant le petit déjeuner, un mélange d'insuline à action rapide ou ultrarapide avec de l'insuline à action intermédiaire est souvent proposé tandis qu'avant le souper, l'insuline prescrite est de type rapide ou ultrarapide. En cas d'hyperglycémies persistantes au lever, de l'insuline intermédiaire doit être ajoutée avant le souper. Hypoglycémies et hyperglycémies symptomatiques sont inhabituelles et doivent pouvoir être évitées. Le traitement est guidé par le suivi des glycémies (à domicile) et du taux d'hémoglobine glycatée, qui reflète la moyenne des glycémies au cours des 6 à 8 semaines précédentes. Dès qu'un équilibre satisfaisant est obtenu, les contrôles de glycémie sont espacés.

Dans certaines situations, un nouvel équilibre est à rechercher d'emblée : variations de la posologie d'une corticothérapie, exacerbation infectieuse, mise en route d'une modalité d'hyperalimentation ...

L'attitude à adopter lorsque la tolérance glucidique est moins altérée reste controversée. La situation est particulièrement ambiguë lorsque l'évolution staturo-pondérale et fonctionnelle reste satisfaisante. Certains répugnent alors à alourdir d'emblée un suivi et un traitement déjà fort astreignants.

Il est probable que les sulfamides hypoglycémisants puissent initialement être utilisés dans des situations de ce type. Leur place exacte reste cependant à préciser.

Intégrant un encadrement diététique (cf infra), le volet éducationnel est essentiel dès le début. Il suppose un suivi régulier, spécialisé.

Le patient et sa famille doivent comprendre l'impact sur la glycémie des attitudes alimentaires, de l'activité physique et du type d'insuline utilisé.

A intervalles réguliers, la survenue d'éventuelles complications microvasculaires fait l'objet d'un dépistage (contrôle en particulier du fond d'oeil et recherche d'albuminurie).

ASPECTS DIETETIQUES

L'apparition d'un diabète associé à la mucoviscidose entraîne des recommandations diététiques différentes de celles proposées dans les autres cas de diabète.

La priorité reste mise sur le caractère hypercalorique (120-140 % des besoins théoriques) de l'alimentation, indispensable pour maintenir ou restaurer un état nutritionnel satisfaisant.

Ce « régime » doit rester équilibré. La part des graisses dans cet apport est nécessairement importante, de l'ordre de 40 % (sucres : 40%, protéines : 20%). Entre les repas principaux, un recours régulier à des collations équilibrées (3/jour) est encouragé. Une prise adéquate d'enzymes pancréatiques doit accompagner chaque repas et collation.

Dans ce cadre, les recommandations peuvent être très individualisées. Plutôt que d'accumuler les exigences, il est souvent souhaitable d'ajuster les doses d'insuline à la réalité de l'alimentation, ce qui suppose une réelle compréhension du patient, indissociable d'efforts soutenus d'éducation.

CONCLUSION

L'importance du diabète comme complication de la mucoviscidose va croître. Dans les quelques années à venir, de nouvelles études devraient apporter une réponse plus claire à plusieurs questions essentielles comme :

- la portée exacte de ce diabète sur l'évolution de la mucoviscidose
- les modalités optimales de dépistage chez des patients déjà soumis à de nombreux examens
- la place exacte des antidiabétiques oraux dans le traitement
- la place éventuelle d'un traitement chez des patients asymptomatiques, stables sur le plan pondéral et fonctionnel et dont la glycémie à jeun reste normale.

REFERENCES

- Cotellessa M, Minicucci L, Lorini R. When should hyperglycemia be treated in cystic fibrosis ? (letter) *J Pediatr.* 2000; 136: 706-7.
- Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbaugh S, Seilheimer DK. Insulin resistance is associated with decreased clinical status in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1997; 130: 948-56.
- Koch C, Lannig S. Other organ systems. In : *Cystic Fibrosis*. Hodson ME, Geddes DM Eds, Arnold, London, 2000, p 315-28
- Lannig S, Hansen A, Thorsteinsson B et al. Glucose tolerance in cystic fibrosis : a five year prospective study. *BMJ* 1995; 311: 655-9.
- Milla CE, Warwick WJ, Moran E. 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: 891-5.
- Moran A, Doherty L, Wang X et al. Medical Progress - Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1998; 133: 10-7.
- *** Moran A, Hardin D, Rodman D et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus : a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999; 45: 61-73
- Robbins MK, Ontjes DA. Endocrine and renal disorders in cystic fibrosis. In : *Cystic Fibrosis in adults*. Yankaskas JR, Knowles MR Eds, Lippincott-Raven , Philadelphia, 1999, p 383-418
- ** Yung B, Hodson ME. Diabetes in cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 1999, 92, Suppl. 37 : 35-40
- Yung B, Kemp P, Hooper J, Hodson ME. Diagnosis of cystic fibrosis related diabetes : a selective approach in performing the oral glucose tolerance test based on a combination of clinical and biochemical criteria. *Thorax* 1999; 54: 40-3.
-