



**HAL**  
open science

# Évaluation des pratiques professionnelles de dépistage et de prise en charge du diabète chez les enfants atteints de mucoviscidose à Bordeaux

Sandra Pochelu

► **To cite this version:**

Sandra Pochelu. Évaluation des pratiques professionnelles de dépistage et de prise en charge du diabète chez les enfants atteints de mucoviscidose à Bordeaux. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01089090

**HAL Id: dumas-01089090**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01089090>**

Submitted on 1 Dec 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

Pour l'obtention du

**DIPLÔME d'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Discipline : Pédiatrie

Présentée et soutenue publiquement  
Le 17 Octobre 2014, à Bordeaux

Par **Sandra POCHELU**  
Née le 21 Février 1986 à Bayonne (64)

**Évaluation des pratiques professionnelles de dépistage et de  
prise en charge du diabète chez les enfants atteints de mucoviscidose  
à Bordeaux**

**Directeur de thèse** : Professeur Pascal BARAT

**Membres du Jury**

Mr le Professeur Thierry LAMIREAU .....Président du jury  
Mr le Professeur Michael FAYON .....Rapporteur  
Mr le Professeur Vincent RIGALLEAU .....Membre du jury  
Mme le Docteur Stéphanie BUI .....Membre du jury  
Mme le Docteur Vanessa VAUTIER.....Membre du jury  
Mr le Professeur Pascal BARAT .....Directeur de thèse

THESE

Pour l'obtention du

**DIPLÔME d'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 Octobre 2014 à Bordeaux

Par **Sandra POCHELU**

Née le 21 Février 1986, à Bayonne (64)

**Évaluation des pratiques professionnelles de dépistage et de  
prise en charge du diabète chez les enfants atteints de mucoviscidose  
à Bordeaux**

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Professeur Pascal BARAT

**Membres du Jury :**

Monsieur le Professeur Thierry LAMIREAU, président

Monsieur le Professeur Michael FAYON,

Monsieur le Professeur Vincent RIGALLEAU,

Madame le Docteur Stéphanie BUI,

Madame le Docteur Vanessa VAUTIER,

Monsieur le Professeur Pascal BARAT.

# Remerciements

**Au directeur de thèse et membre du jury,**

**Monsieur le Professeur Pascal BARAT,**

Pédiatre au CHU de Bordeaux, Professeur des universités, Praticien Hospitalier.

Je vous remercie d'avoir accepté de m'encadrer et de me guider dans la réalisation de ce travail. Merci de votre soutien dans les moments de doute. Votre esprit de synthèse aura permis de valoriser cette thèse. Je vous remercie également d'avoir défendu ma candidature à l'inscription au Diplôme Inter-Universitaire d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique que je convoitais depuis tant de temps. Enfin, merci d'avoir favorisé la mise en place du poste d'assistant partagé dans votre service du 5<sup>ème</sup> B de l'Hôpital des Enfants.

**Au président de jury,**

**Monsieur le Professeur Thierry LAMIREAU,**

Pédiatre au CHU de Bordeaux, Professeur des universités, Praticien Hospitalier.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et de m'avoir fait découvrir un aspect très intéressant de la gastroentérologie et hépatologie pédiatrique au cours du semestre passé dans votre service. Je n'oublie pas la publication que je vous ai promise. Je me remets au travail dès demain...

**Au rapporteur de thèse et membre du jury,**

**Monsieur le Professeur Michael FAYON,**

Pédiatre au CHU de Bordeaux, Professeur des universités, Praticien Hospitalier.

Je vous remercie vraiment d'avoir accepté d'évaluer mon travail et de m'avoir donné des conseils avisés pour favoriser la clarté de mes résultats. Votre pédagogie a permis de rendre les statistiques presque « simples » ! Le semestre passé dans votre service a été très formateur : la pneumologie pédiatrique est une spécialité importante avec diverses facettes.

**Aux membres du jury,**

**Monsieur le Professeur Vincent RIGALLEAU**

Endocrinologue au CHU de Bordeaux, Professeur des universités, Praticien Hospitalier.

Je suis honorée de vous compter parmi mon jury de thèse. J'espère que ce travail participera à favoriser la collaboration entre les équipes de soins pédiatriques et adultes et ainsi faciliter la transition entre ces deux « univers ».

**Madame le Docteur Stéphanie BUI,**

Pédiatre au CHU de Bordeaux, Praticien Hospitalier.

Je vous remercie d'avoir pris du temps sur votre congé pour venir participer à mon jury. Votre avis d'expert sur le sujet de la mucoviscidose permet d'apporter des informations complémentaires pratiques importantes.

**Madame le Docteur Vanessa VAUTIER,**

Pédiatre au CHU de Bordeaux, Praticien Hospitalier.

Merci pour ces six mois passés à travailler à tes côtés, pour tes phrases de réconfort et de m'avoir aidé à pouvoir continuer en endocrinologie pédiatrique. Je souhaite que tu me transmettes encore beaucoup de tes connaissances dans les mois à venir.

**A l'équipe du 5<sup>ème</sup>A de l'Hôpital des Enfants, du CRCM et à Virginie la « tchef »**

Merci pour cet hiver intense passé en votre compagnie et pour cette dernière soirée qui restera mémorable. Merci à l'équipe du CRCM de m'avoir fait une place pendant des heures de recueil de données... Merci à Virginie, tu as été un modèle : une super chef de clinique toujours disponible et un super médecin qui connaît tout et qui a peur de rien.

**A l'équipe du 5<sup>ème</sup>B de l'Hôpital des Enfants**, un grand merci pour ce dernier semestre. J'espère que la suite continuera aussi bien. A Jérôme « junior », un co-interne en or qui a dû subir les humeurs de ses co-internes filles !! A Pepe qui a toujours vu le côté positif des situations et qui a tenté de me faire relativiser, bonne chance pour la suite. A Sophie, ma coloc de bureau qui a traversé un peu avant les étapes redoutables de la thèse : vraiment merci pour tous les trucs et astuces que tu m'as transmis. La maternité aura beaucoup de chance de t'avoir comme chef de clinique. A Astrid qui a été très compréhensive et un soutien pour la dernière ligne droite. A Camille et Adeline nos assistantes de spécialité qui ont été de bons conseils pendant ces six mois. A Jérôme, merci pour ton dynamisme et ta transmission de savoir en néphrologie pédiatrie. A Brigitte, merci d'avoir toujours été mon exemple, une visite ou une garde avec toi était toujours pleins de rebondissements et un puit sans fin de nouvelles connaissances à intégrer.

**A l'équipe de néonatalogie de la maternité**, merci de m'avoir initié à la prise en charge du « tout petit ». Merci à Laurent pour sa disponibilité et son aide dans la réalisation du mémoire et de ma thèse. Zotero est devenu plus accessible !!!

**A l'équipe de la réanimation pédiatrique de l'Hôpital des Enfants**, notamment Olivier et Paul, merci pour votre formation et de m'avoir permis de continuer à faire des gardes. On fait de belles rencontres en B3 B4 !!

**A l'équipe de l'hôpital de jour du 1<sup>er</sup> étage de l'Hôpital des Enfants, notamment Nadia et Paola**. Ce premier semestre au CHU, je l'appréhendais beaucoup mais cela a été une expérience riche en émotions. Merci à Nayelie pour ce fameux duo dans l'aquarium...

**A l'équipe de pédiatrie et de néonatalogie de l'Hôpital de Bayonne** et à Pierre, Laurent, Jean, Mathieu, Maïdoo et Céline mes co-internes. Le semestre passé dans ce service m'a permis de renforcer mon gout pour la pédiatrie d'autant plus que tout le monde me comprenait avec mon accent... Merci de m'avoir laissé l'opportunité de faire des gardes supplémentaires.

**A l'équipe de pédiatrie et de néonatalogie de l'Hôpital de Mont de Marsan**, où j'ai effectué mes premiers pas de bébé docteur. Merci. Les rencontres du premier semestre sont des valeurs sûres : Mélanie, Julie, Adeline, Thibault, Yanis, Khadija...

**A l'équipe des adultes du service de diabétologie, endocrinologie, médecine interne, hôpital de jour de l'Hôpital de Bayonne**, et à Laurence, Delphine, Hilaire, Mathieu, Claire et Séverine. Merci de m'avoir si bien accueilli dans votre monde des adultes. Cette expérience a été très enrichissante.

## **A mes proches**

A Nico, mon doc Chapuis

Merci beaucoup de ta patience, de ton aide précieuse et de m'avoir soutenue pendant les nombreux moments difficiles de ce travail. Merci pour tous les instants de bonheur. Ca y est la vie peut recommencer !

A mes parents, qui m'ont permis de choisir ma voie, qui m'ont inculqué la valeur du travail bien fait et qui n'ont jamais cessé de croire en moi pendant ces 10 longues années. Merci pour votre soutien sans pareil. Je m'excuse de tout ce stress que je vous ai transmis en permanence. Ca y est, j'y suis arrivée ! Je vous aime.

A mon frère Sébastien, un jour petite fille j'ai dit « je ferai de la recherche pour soigner les yeux » ! J'espère ne pas t'avoir trop déçu, j'ai choisi les petits enfants..

A Pablo, le plus beau de tous les Pablo, mon neveu adoré que je n'ai pas vu grandir déjà 6 ans. Promis, je serai plus disponible dorénavant.

A Cali, ma belle-sœur, merci de ta bienveillance à mon égard.

A Romain, mon cousin qui m'a montré l'exemple du doctorat. J'ai encore du chemin à parcourir avant de t'égalier. A Loulou, merci pour ton aide en Anglais, la deuxième langue dans le Pays Basque, c'est le français !

A Tatie Cathy, Otto Claude, Tatie Maité, Otto Franchua et mes cousins Benoit et Emilie, merci de vos encouragements pendant toutes ces années.

A Pascale, merci pour ton soutien sans faille. Toujours disponible de jour comme de nuit pour écouter mes lamentations. Vivement le prochain « petit tour » !

A Ana, Marina, Maïka, Maddi, Xaxa, Aurélie, Caro. Merci d'avoir supporté ma présence à mi-temps sans que notre amitié n'en pâtisse. Merci Aran d'avoir toujours répondu présente lors des moments clés. Merci à mes relectrices.

A Marion, Mélanie, Maeva et Amaïa, mes copines d'enfance. Malgré la distance, merci de m'avoir soutenu, je vous revaudrai ça.

A Céline, ma co-interne de l'hiver, merci de m'avoir supporté pendant ces longs mois. Un jour, on sera peut être associée...

A Elise, ma cop's, ma co-interne, merci de m'avoir remonté le moral pendant ces mois de stress. Tu seras ma référence en oncologie pédiatrique. Je te passe le relais, c'est ton tour !!

A tous les autres co-internes et co-externes rencontrés pendant ce cursus, merci.

A Cécilia, ma co-externe, merci pour la ligne de conduite que tu m'as donné depuis le lycée. Ces années de médecine à tes cotés ont été un réel plaisir, toujours un petit mot pour me reconforter.

A Mélanie et Angèle, futures docteurs : merci de votre soutien et de votre hébergement pendant quelques week-ends studieux.

A Mari xuxu, Amélie et Aurore. Merci les filles pour tous ces bons moments passés en votre compagnie. Des diners presque parfaits, aux longues heures à la bibliothèque en passant par les séances shopping et les virées aux quatre coins de la région. Votre présence pendant ces années a été primordiale. Maintenant à vous de jouer !!!

A toutes les personnes qui de près ou de loin ont pensé à moi et m'ont envoyé des ondes positives pendant mes études, merci.

# Table des matières

Résumé

Liste des abréviations

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	13
<b>A. La mucoviscidose</b> .....	13
<b>B. Les troubles du métabolisme glucidique dans la mucoviscidose</b> .....	16
B.1. Epidémiologie du trouble glucidique .....	16
B.2. Physiopathologie du trouble glucidique .....	17
B.3. Diagnostic du trouble glucidique et prise en charge .....	19
<b>II. ÉTUDE</b> .....	25
<b>A. Matériels et Méthodes</b> .....	25
A.1. Objectifs de l'étude .....	25
A.2. Type d'étude .....	25
A.3. Critères de sélection des patients.....	25
A.3.1. Critères d'inclusion .....	25
A.3.2. Critères d'exclusion .....	26
A.3.3. Évolution de la population au cours des années .....	26
A.4. Critères de jugement .....	26
A.4.1. Données décrivant la population totale .....	26
A.4.2. Critère de jugement principal : mise en place du dépistage des troubles glucidiques .....	27
A.4.3. Critères de jugement secondaires .....	30
A.5. Analyse statistique .....	32
<b>B. Résultats</b> .....	33
B.1. Description de la population totale.....	33
B.2. Objectif principal : Évaluation des pratiques professionnelles de dépistage du diabète.....	35
B.2.1. Hyperglycémie provoquée par voie orale .....	35
B.2.2. Modalités de dépistage complémentaires .....	39
B.3. Objectifs secondaires .....	43
B.3.1. Prise en charge thérapeutique selon les stades de l'HGPO .....	43
B.3.2. Nouveaux outils d'aide au dépistage du trouble glucidique .....	48
<b>III. DISCUSSION</b> .....	52
<b>A. Caractéristiques de la population</b> .....	52
<b>B. Évaluation des pratiques professionnelles de dépistage du trouble glucidique</b> .....	53
B.1. L'utilisation de l'hyperglycémie orale provoquée .....	54
B.2. Les examens complémentaires de dépistage .....	57

<b>C. Évaluation des pratiques professionnelles de prise en charge thérapeutique en fonction du statut de l'anomalie glucidique .....</b>	<b>59</b>
<b>C.1. Caractéristiques de la population avec des troubles glucidiques .....</b>	<b>59</b>
<b>C.2. La prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>60</b>
C.2.1. La diététique .....	60
C.2.2. L'éducation thérapeutique et la surveillance glycémique .....	63
C.2.3. L'insulinothérapie.....	64
C.2.4. L'avis spécialisé et le suivi en endocrinologie pédiatrique .....	66
C.2.5. La place du traitement antidiabétique oral.....	67
C.2.6. L'émergence des nouvelles thérapeutiques .....	68
<b>D. Intérêt des nouveaux outils de dépistage du trouble glucidique.....</b>	<b>69</b>
D.1. L'intérêt du dosage à T60 de l'hyperglycémie orale provoquée .....	69
D.2. La place du holter glycémique .....	70
D.3. L'analyse d'un cas particulier.....	71
<b>E. Les limites et perspectives de l'étude.....</b>	<b>73</b>
<b>IV. CONCLUSION .....</b>	<b>75</b>
<b>V. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>78</b>
<b>VI. ANNEXES .....</b>	<b>83</b>
<b>VII. SERMENT MEDICAL .....</b>	<b>87</b>

## Résumé

L'optimisation de la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose a permis un allongement de l'espérance de vie. En parallèle, une augmentation des manifestations secondaires apparaît, au premier rang desquelles se situent les anomalies glucidiques dont l'examen de dépistage de référence est l'hyperglycémie provoquée orale (HGPO). Un protocole de dépistage et de prise en charge du diabète chez les patients atteints de mucoviscidose a été mis en place par la Société Française de la Mucoviscidose en 2010.

**Objectifs :** L'objectif principal était d'évaluer les pratiques professionnelles de dépistage des troubles métaboliques glucidiques chez les patients suivis au Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) de l'Hôpital des Enfants de Bordeaux du 1<sup>er</sup> Janvier 2010 au 31 Décembre 2013. Les objectifs secondaires étaient de décrire la prise en charge des patients suite au diagnostic d'anomalie glucidique et de mettre en évidence les nouvelles pratiques d'aide au diagnostic.

**Matériels et Méthodes :** Les patients inclus étaient ceux nés en 1995 et au-delà. Le référentiel préconisait de réaliser une HGPO annuelle si l'âge était supérieur à 10 ans ou en fonction d'une altération inexplicée de l'état général. Puis, selon le statut glucidique diagnostiqué : soit une intolérance au glucose (IG), soit un diabète avec hyperglycémie à jeun (DH+) ou sans hyperglycémie à jeun (DH-), une prise en charge en découlait.

**Résultats :** Sur une population totale de 165 enfants, la proportion effectuée d'HGPO était de 28,7%. La proportion effectuée d'HGPO chez les patients de plus de 10 ans représentait 68,2% des HGPO attendues. Les troubles glucidiques étaient présents dans 37,7% des cas avec 28,3% d'IG, 8,8% de DH- et 0,6% de DH+. Chez les patients de moins de 10 ans, le nombre effectué d'HGPO pour une altération de l'état général correspondait à 1,8% de la population et le nombre d'HGPO manquantes dans ce même groupe était de 13,8%. La prévalence dans la population totale des patients IG était de 11% et celle des patients DH- de 2,9%. Un seul cas de DH+ avait été diagnostiqué sur les 4 années de suivi. Des mesures diététiques adaptées avaient été proposées chez 80,4% des patients IG et 93,3% des patients avec DH-. Une surveillance glycémique avait été préconisée chez 42,9% des patients avec IG et 84% des patients avec DH-. L'insuline avait été initiée seulement chez 2 patients pendant le suivi. L'analyse détaillée par année avait permis de mettre en évidence que les pratiques de dépistage et de prise en charge se perfectionnaient.

**Conclusion :** La tendance à l'amélioration des pratiques professionnelles peut s'expliquer par l'appropriation des recommandations par le corps médical. Une application plus respectueuse du protocole permettrait d'optimiser davantage le dépistage. On pourrait envisager dans un second temps une adaptation du protocole avec les nouveaux outils disponibles (analyse au temps T60 de l'HGPO et holter glycémique) facilitant le diagnostic des troubles du métabolisme glucidique dans les situations complexes.

**Mots-clés :** mucoviscidose, HyperGlycémie Provoquée Orale, dépistage, diabète, enfants

## Abstract

Improvement in managing patients with cystic fibrosis has induced an increase of their life expectancy. At the same time, secondary effects have appeared, primarily carbohydrate metabolism disorders for which Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) is the reference screening test. A protocol for screening and managing diabetes in patients with cystic fibrosis was established by the French Society of Cystic Fibrosis in 2010.

**Aims of the study:** To evaluate the professional practices of screening and management of carbohydrate metabolism disorders in patients followed by the Resources and Competence Centre of Cystic Fibrosis at the Children's Hospital of Bordeaux between 1 January 2010 and 31 December 2013. The secondary objectives were to describe the management of patients further to the diagnosis of glucose anomaly and to highlight the new practices of help to the diagnosis

**Materials and methods:** Patients considered were born in or after 1995. The framework recommends an OGTT per year for patients over 10 or in the case of unexplained general impairment. Then, patient care is managed in function of the carbohydrate metabolic state: glucose intolerance (GI), or diabetes with hyperglycaemia (HD+) or without (HD-) hyperglycaemia.

**Results:** Over a total population of 165 children, the proportion of OGTTs carried out was 28.7%. With the patients over 10, OGTT was performed for 68.2% of the expected OGTTs. Carbohydrate metabolic disorders were found for 37.7% of the OGTTs, of which 28.3% of GI, 8.8% of HD- and 0.6% of HD+. For patients under 10, the number of OGTTs performed due to general impairment corresponded to 1.8% of that population, and the amount of missing OGTTs represented 13.8% of the group. Prevalence in the population of GI and HD- patients was 11% and 2.9% respectively. Only one case of HD+ was diagnosed over the 4 years of screening. Adapted dietary management was proposed to 80.4% of the GI patients and 93.3% of the HD- patients. Blood glucose monitoring was proposed to 42.9% of the GI patients and 84% of the HD- patients. Insulin administration was initiated for only 2 patients during the monitoring. Detailed analysis of each year showed an improvement of the screening and managing over time.

**Conclusion:** The trend towards improvement of the professional practices can be explained by the appropriation by the medical profession of the recommendations. A more respectful application of the protocol would optimize even more the screening. In a second phase, we will consider an adaptation of the screening protocol with the new available tools (analysis of OGTT at T60 time and continuous glucose monitoring systems), which enable the diagnosis of carbohydrate metabolic disorders in complex situations.

**Key-words:** cystic fibrosis, OGTT, screening, diabetes, children

## Liste des abréviations

<b>ADA</b>	American Diabetes Association
<b>ADO</b>	AntiDiabétiques Oraux
<b>ARAq</b>	Agence Régionale d'Aquitaine
<b>CRCM</b>	Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>DH-</b>	Diabète sans hyperglycémie à jeun
<b>DH+</b>	Diabète avec hyperglycémie à jeun
<b>DS</b>	Déviations standard
<b>EFR</b>	Épreuve fonctionnelle respiratoire
<b>HbA1c</b>	Hémoglobine glyquée ou glycosylée
<b>HGPO</b>	Hyperglycémie orale provoquée
<b>IG</b>	Intolérance glucidique
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>SFM</b>	Société Française de la Mucoviscidose
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Tumor Necrosis Factor alpha
<b>VEMS</b>	Volume expiratoire maximal en une seconde

# I. INTRODUCTION

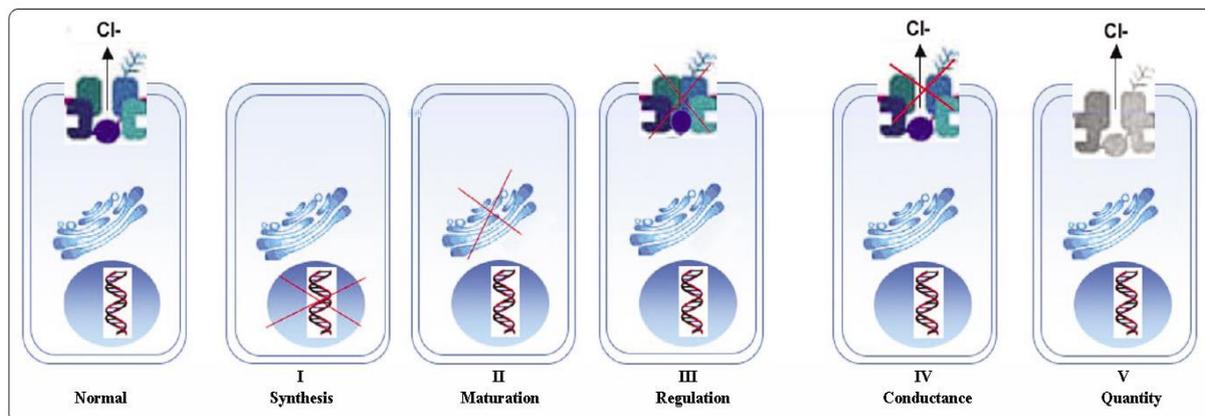
## A. La mucoviscidose

La mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas est la pathologie héréditaire de transmission autosomique récessive la plus courante dans les populations caucasiennes, affectant 1/4500 naissances en France. Elle peut s'avérer potentiellement grave dès l'âge pédiatrique. Elle touche les deux sexes. Elle a été décrite la première fois dans les années 1930. Le dépistage néonatal est généralisé depuis fin 2002. Le diagnostic repose sur le test de la sueur, confirmé par l'identification des mutations du gène CFTR.

Le gène responsable de la maladie a été identifié en 1989 ; le gène CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) est situé sur le bras long du chromosome 7 dans la région q 31 q 32 (7q31). Il code pour une protéine ATP-dépendante, appartenant à la famille des ABC transporters et intervenant dans la régulation des échanges hydro-électrolytiques (transport des ions chlorures et de l'eau) au niveau de la membrane des cellules épithéliales de l'organisme.

Plus de 1900 mutations ont été identifiées à ce jour, la plus fréquente est la mutation DeltaF508 (soit une perte d'un acide aminé, la phénylalanine en position 508). L'anomalie de fonctionnement de la protéine CFTR s'exprime au niveau du tube digestif, des voies respiratoires, des glandes sudoripares et du tractus génital. D'un patient à l'autre, le phénotype change. On constate une grande variabilité d'expression des manifestations cliniques tant pour l'âge de survenue que pour la sévérité des symptômes [1]. Les mutations sont groupées en cinq classes en fonction de leurs répercussions sur la synthèse, la progression intra-cellulaire et la fonction de la protéine. Dans la classe I, il s'agit d'une mutation non sens ou déplaçant le cadre de lecture, la synthèse est gravement compromise. Dans la classe II, la protéine anormale est incapable d'atteindre la membrane cellulaire. C'est le cas de la protéine DeltaF508. Dans la classe III, la protéine mutée gagne la membrane mais la régulation et l'ouverture du canal sont gravement altérées comme la mutation G551D. Cette dernière mutation est la cible de thérapie innovante. Dans les classes IV et V, la protéine mutée est présente à la membrane mais soit la conductance des ions chlore est réduite, par exemple, la mutation R117H, R792G ; soit la production est instable. Les classes I à III correspondent à une forme de maladie sévère avec une forte mortalité. Par exemple,

l'insuffisance pancréatique est plus marquée chez les individus homozygotes DeltaF508. Les deux autres sont bénignes [2]. Mais à l'échelon individuel, la corrélation génotype phénotype n'est pas fiable. Des gènes modificateurs autres que CFTR et l'environnement influencent l'expression de la maladie [3,4]. A ce jour, une sixième mutation est identifiée : le canal CFTR est présent mais occasionne une dysfonction des autres canaux [5,6].



**Figure n° 1 : Schéma du retentissement des mutations du gène CFTR du chromosome 7 sur le fonctionnement de la protéine CFTR d'après Welsh and Smith 1993 adapté par Claustres 2005 [7].**

Une autre entité a été mise en évidence au cours de différentes études, il s'agit des CFTRopathies. Ce sont des altérations d'origine génétique peu communes de la protéine CFTR. Ces anomalies sont responsables d'une fonction partielle du canal CFTR. La présentation clinique est non classique. Ces phénotypes sont classés dans la catégorie « mucoviscidose atypique » mais nécessitent tout de même un suivi médical rapproché [8].

Les principales manifestations cliniques de la mucoviscidose sont :

- une insuffisance respiratoire chronique suite à de nombreuses infections des voies respiratoires hautes et basses. Ce qui conditionne le pronostic vital dans la majorité des cas ;
- une insuffisance pancréatique exocrine diagnostiquée devant une diarrhée grasseuse et recherchée dès le plus jeune âge sachant que cela concerne 85% à 90% des individus atteints de mucoviscidose [9,10].

L'atteinte respiratoire est pratiquement constante au cours l'évolution de la maladie. Elle résulte d'un défaut de clairance des sécrétions bronchiques donc une stase pulmonaire apparaît, favorisant la colonisation bactérienne. Les premiers symptômes sont rarement spécifiques : des bronchites récidivantes sifflantes au décours de rhinopharyngites, puis une toux sécrétante persistante et des expectorations importantes. Plus tard, les atélectasies répétées associées à des perturbations nutritionnelles seront plus évocatrices. L'évolution est très variable d'un patient à l'autre mais sera marquée par des exacerbations plus ou moins nombreuses et prolongées qui viennent grever le pronostic à long terme. L'insuffisance respiratoire se majore progressivement. La chute annuelle du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) se situe aux alentours de 2 points chez les enfants et les adolescents. Dans le cadre de l'insuffisance respiratoire, lorsque le VEMS est inférieur à 50% de la valeur attendue, le risque est significatif [3].

Les manifestations digestives sont bruyantes chez le nourrisson et leur fréquence augmente avec l'âge. L'atteinte gastro-intestinale est marquée par l'iléus méconial et le prolapsus rectal en période néonatale, le syndrome d'obstruction intestinale distale par accumulation de matières fécales desséchées et le reflux gastro-œsophagien par la suite. L'atteinte pancréatique, notamment l'insuffisance exocrine, occasionne une maldigestion et une malabsorption à l'origine d'une malnutrition. La pathologie hépatique est également décrite mais surtout chez les adultes avec la cirrhose multi-nodulaire compliquée d'hypertension portale. L'infertilité avec l'atteinte des canaux déférents est aussi rapportée. Enfin, les douleurs abdominales récurrentes sans étiologie retrouvée sont communes et peuvent être très handicapantes avec une dégradation de la qualité de vie du patient [3].

Une utilisation plus fréquente de traitements spécifiques uniquement symptomatiques tels que les bronchodilatateurs, les anti-inflammatoires, l'oxygénothérapie, la supplémentation nutritionnelle orale ou parentérale a permis d'augmenter l'espérance de vie. En France, l'espérance de vie à la naissance estimée à 29 ans en 1992, était à 50 ans en 2012 [1]. Mais des complications secondaires ont émergé [11]. Les troubles du métabolisme glucidique constituent la principale complication de la mucoviscidose. Autrement dit, le diabète n'est pas au premier plan des symptômes évoquant la pathologie, mais il apparaît au cours de l'évolution et son retentissement n'est pas négligeable.

## **B. Les troubles du métabolisme glucidique dans la mucoviscidose**

Le diabète est une complication sous-estimée de la mucoviscidose.

### **B.1. Epidémiologie du trouble glucidique**

La prévalence du trouble glucidique s'élève parallèlement à l'allongement de l'espérance de vie des patients. Dans une étude danoise, elle est décrite à 10% avant l'âge de 10 ans, égale à 30% à 30 ans et supérieure à 40% au-delà [12,13]. En 2012, selon le Registre Français de la Mucoviscidose, la répartition du diabète selon les âges était : 5-9 ans 0,5% ; 10-14 ans 4,4% ; 15-19 ans 14,3% et 20-24 ans 22,9% [1].

Les facteurs influençant la dérégulation du métabolisme glucidique chez les patients atteints de mucoviscidose sont des infections aiguës et chroniques, une augmentation du travail respiratoire, une dépense énergétique supplémentaire, un déficit en glucagon, une malnutrition, une malabsorption, un temps de transit intestinal anormal et une dysfonction hépatique [11].

La population à risque est définie par un sexe féminin, un génotype plus sévère avec les mutations homozygotes de classe II dont DeltaF508, une insuffisance pancréatique exocrine et une insuffisance respiratoire sévère [11,14].

Le premier cas de diabète chez les patients atteints de mucoviscidose a été décrit dans les années 1950. La plupart du temps, l'évolution est insidieuse : les patients sont paucisymptomatiques. Le diagnostic est fréquemment précédé par une dégradation de l'état nutritionnel et respiratoire : 4 ans avant pour le statut nutritionnel et 2 ans avant pour le statut respiratoire [15,16,17]. Comme l'ont montré récemment Chamnan et al, le diabète constitue un facteur de risque d'augmentation significative de la morbidité et de la mortalité des adultes comme des enfants [18]. Le taux de survie à 30 ans est de 60% chez les patients non diabétiques et seulement de 25% chez les patients diabétiques [19]. Les femmes présentant un diabète ont une morbidité et une mortalité plus importante mais cela tend à s'amender [14,20].

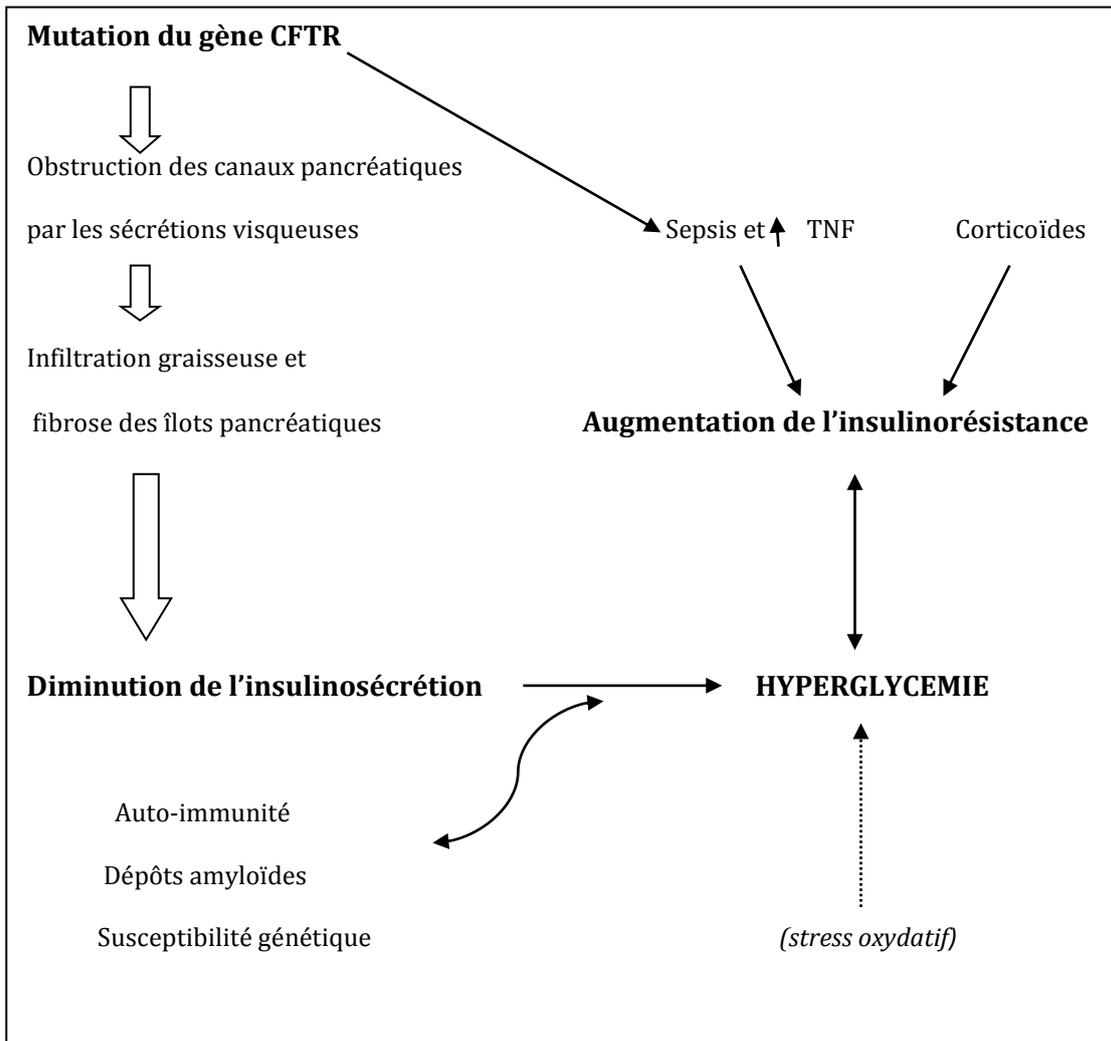
## B.2. Physiopathologie du trouble glucidique

La physiopathologie des troubles du métabolisme glucidique dans la mucoviscidose n'est pas encore bien comprise. De multiples facteurs interviennent : anatomo-pathologique, métabolique, génétique et inflammatoire.

Des anomalies architecturales du pancréas sont décrites. Les analyses anatomo-pathologiques ont démontré que les patients atteints de mucoviscidose présentent une fibrose puis une atrophie du pancréas dues à une autolyse par les enzymes pancréatiques qui ne sont pas excrétées à cause de l'obstruction des canaux. Ce phénomène est à l'origine de l'insuffisance pancréatique exocrine caractéristique de la mucoviscidose. La progression de la fibrose occasionne une dégénérescence et une désorganisation des îlots de Langerhans. Toutefois, les patients avec un diabète n'ont pas obligatoirement une fibrose pancréatique plus sévère que les patients au métabolisme glucidique normal [13]. Des infiltrats graisseux et des dépôts amyloïdes sont également notés. Les dépôts amyloïdes intra-cellulaires sont reconnus comme cytotoxiques pour les cellules beta pancréatiques en induisant leur apoptose par rupture de membrane [21]. La destruction des cellules beta des îlots de Langerhans est à l'origine de l'insulinopénie mais elle n'est pas d'origine auto-immune. Ce mécanisme serait présent précocement dans l'évolution de la maladie du fait d'une participation du canal chlore défectueux dans la libération de l'insuline dans la circulation. Les modèles animaux le confirment en mettant en évidence que les anomalies de la régulation glucidique sont présentes dès la naissance [22].

Il s'y associe une composante d'insulinorésistance, conséquence de l'inflammation chronique et de la participation du stress inflammatoire via le marqueur tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) [23,24].

Des facteurs génétiques sont impliqués également dans cette pathologie. Les patients mucoviscidosiques diabétiques présentent un polymorphisme génétique commun aux individus présentant un diabète de type 2, comme le gène TCF7L2, les gènes codant pour le TNF $\alpha$  ou heat shock protein... S'il existe des antécédents familiaux de diabète de type 2, le patient atteint de mucoviscidose est à risque de développer un diabète, 7 ans plus tôt que les patients sans histoire familiale [25].



**Figure n°2 : Schéma de la physiopathologie du métabolisme glucidique chez les patients atteints de mucoviscidose d'après Brennan et al [21].**

Actuellement, un nouveau concept est exploré pour expliquer le mécanisme de l'hyperglycémie. La mutation du canal CFTR occasionne un déséquilibre de la balance redox et une augmentation du stress oxydatif. Ce qui entraîne une majoration de l'inflammation et une dysfonction des cellules des îlots de Langerhans d'où le développement d'un diabète chez les patients atteints de mucoviscidose. Le stress oxydatif est présent à des degrés plus ou moins importants tant au niveau pulmonaire qu'au niveau systémique chez les patients mucoviscidosiques. Cela induit des dommages sur les cellules vulnérables telles que les cellules beta pancréatiques. Les radicaux libres produits sont à l'origine d'une exacerbation de la dysfonction mitochondriale intracellulaire d'où le défaut de libération d'insuline par les cellules beta. Autrement dit, tous les patients ont un défaut initial de régulation métabolique qui provoque un déséquilibre des couples redox. Le couple (cystéine/cystine) serait impliqué dans le développement du diabète et donc davantage présent chez certains malades. L'hyperglycémie est aussi responsable d'une synthèse abondante de radicaux libres. Plus longtemps persiste l'hyperglycémie, plus la synthèse de radicaux libres est importante, plus la production d'insuline décroît par destruction des cellules beta. De plus, les cellules des patients atteints de mucoviscidose ont moins de capacité de régulation anti-oxydante (défaut de régulation du facteur de transcription Nrf2). Ce phénomène majore le stress oxydatif. Il peut devenir chronique chez certains patients et favoriser ainsi le développement du diabète. Cette hyperglycémie et ce déséquilibre de la balance redox induisent une inflammation pulmonaire majeure par l'intermédiaire de la production importante de radicaux libres par les polynucléaires neutrophiles des cellules de l'épithélium respiratoire. Cela entraîne un déclin de la fonction respiratoire [26].

### **B.3. Diagnostic du trouble glucidique et prise en charge**

La définition du diabète selon l'OMS est une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l ou 7 mmol/l contrôlée au moins à deux reprises et/ou supérieure à 2 g/l ou 11.1 mmol/l à n'importe quel moment de la journée ou au temps T120 de l'hyperglycémie provoquée par voie orale [27].

Il faut distinguer l'intolérance glucidique du diabète selon les définitions établies au cours des différents consensus français, européens et américains.

Le diabète de la mucoviscidose est donc différent des autres types de diabète déjà identifiés : le diabète de type 1 de l'enfant ou le diabète de type 2 de l'adulte comme cela est mentionné par l'American Diabetes Association (ADA) [28]. En effet, la séquence d'apparition varie : l'hyperglycémie à jeun est tardive, l'acidocétose exceptionnelle, l'augmentation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) peut manquer et les auto-anticorps sont absents sauf cas rares [3]. Mais dans la population pédiatrique, il représente la seconde catégorie en terme de fréquence après le diabète de type 1 de l'enfant [29].

**Tableau n° 1 : Comparaison des différents types de diabète d'après O'Riordan [30].**

	Diabète de type 1	Diabète de type 2	Diabète de la mucoviscidose
Survenue	Aigue	Insidieuse	Insidieuse
Age de survenue	Enfants, adolescents	Adultes	18-24 ans
Présence anticorps	Oui	Non	Peu probable
Sécrétion insuline	Quasi absente	Diminuée	Très diminuée mais présente
Sensibilité insuline	Un peu diminuée	Sévèrement diminuée	Quelque peu diminuée
Traitement	Insuline	Diététique, ADO, insuline	Insuline
Complications microvasculaires	Oui	Oui	Oui mais moins
Complications macrovasculaires	Oui	Oui	Absente
Causes du décès	Pathologie cardiovasculaire, néphrologique	Pathologie cardiovasculaire	Pathologie pulmonaire

ADO : Antidiabétiques oraux

Sur le plan clinique, la dégradation de la fonction pulmonaire est représentée par le VEMS qui est diminué au moment du diagnostic du diabète. La décroissance est proportionnelle à la sévérité de l'intolérance glucidique et au degré de l'insulinopénie [31]. Le VEMS est plus bas chez les patients mucoviscidosiques diabétiques par rapport aux individus indemnes du diabète : 52% versus 72% [4]. Ce déclin est plus rapide chez les individus présentant un diabète que chez les patients présentant une intolérance glucidique ou une normotolérance [31]. De plus, l'hyperglycémie retentit directement sur la croissance des bactéries dans les voies respiratoires comme le *Pseudomonas (P.)aeruginosa* et le *Staphylococcus aureus* du fait d'une augmentation du glucose dans les sécrétions respiratoires [32]. De même, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) est abaissé au diagnostic et ce depuis plusieurs années [15,17,33]. Par conséquent, les signes cliniques étant peu évocateurs et souvent confondus à ceux d'une infection pulmonaire, il faut donc dépister le trouble glucidique systématiquement.

L'HyperGlycémie Provoquée par voie Orale (HGPO) est le seul test diagnostique recommandé pour le dépistage du diabète selon les différents référentiels. En effet, en France, mais aussi dans les autres pays européens ainsi qu'aux Etats-Unis et en Australie, cette épreuve constitue le « gold standard » [34,35]. Des examens complémentaires de principe lui sont généralement associés comme le dosage de la glycémie à jeun, de la fructosamine et de l'HbA1c. Dernièrement, des nouvelles aides au diagnostic sont utilisées comme le dosage au temps T60 de l'HGPO et le holter glycémique.

Si le dépistage s'avère positif, diverses mesures sont mises en place, avec en premier lieu les règles hygiéno-diététiques, l'éducation thérapeutique et la surveillance glycémique. Si malgré les mesures, aucune amélioration n'est constatée ou si le tableau clinique est d'emblée évocateur, le traitement préconisé est l'insulinothérapie [36]. Les bénéfices cliniques attendus sont de limiter la combinaison entre le catabolisme dû à la carence en insuline et l'effet hyperglycémiant de l'inflammation et la pathogénie des bactéries [22]. En effet, l'étude de Mozzillo et al, montre qu'après un an de traitement par une insuline lente chez un enfant présentant un trouble de la régulation glucidique, une amélioration du VEMS de 8,8 points est constatée [37]. Cette amélioration survient dans un court délai mais la valeur reste toujours inférieure aux patients indemnes. Cette amélioration serait transitoire, puisque selon Mohan et al, à 3 ans le VEMS est au niveau de celui avant traitement [38]. Mais il faut prendre en considération également la progression de la maladie respiratoire chronique. Dans tous les cas, chez les patients étiquetés

diabétiques, on constate une diminution du nombre d'exacerbations pulmonaires de 42% notamment à *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae* lorsqu'ils sont traités [12,37]. Sur le plan nutritionnel, le bénéfice est également décrit. L'IMC se corrige durablement selon Mohan et al, et Moran et al [38,39]. D'autres auteurs contrastent en rapportant que cette amélioration survient uniquement chez les patients qui sont le plus altérés sur le plan nutritionnel [37].

Si la prise en charge n'est pas adaptée, comme pour les autres types de diabète, des complications apparaissent. A l'âge adulte chez les patients atteints de mucoviscidose, les complications macro-angiopathiques sont considérées comme absentes. Par contre, les séquelles micro-angiopathiques apparaissent au cours de l'évolution principalement chez les patients présentant un diabète [6]. Pour Yung et al, chez des patients DH+ de plus de 16 ans, la prévalence des rétinopathies est estimée à 16% à 5 ans du diagnostic et à 23% au bout de 10 ans [40]. Pour Schwarzenberg et al, les patients DH- n'ont pas de complication par rapport aux patients DH+ : la prévalence de la microalbuminurie est de 14% et la rétinopathie 16%, 10 ans après le début. Pour tous les patients diabétiques, les neuropathies périphériques sont présentes chez 52% des patients et les gastropathies chez 22% [41]. La rétinopathie est une complication prédominante pour les patients diabétiques de type 1 comparé à ceux présentant un diabète de la mucoviscidose selon Van den Berg et al [42]. Par contre, tous les auteurs s'accordent à dire que la microalbuminurie est plus fréquente chez les patients mucoviscidosiques [33]. La prévalence des complications reste tout de même inférieure à celle des autres diabètes [33,43].

Ce qui signifie que le diabète n'est pas un simple marqueur d'avancée de la maladie mais il contribue de manière active à la progression de l'atteinte multi-organique de la mucoviscidose [11].

Au vue de l'ensemble de ces éléments, le dépistage, le diagnostic et la prise en charge du diabète sont des enjeux majeurs du suivi des patients atteints de mucoviscidose dès l'âge pédiatrique. Cela nécessite une approche spécifique. D'où l'importance d'un dépistage annuel bien organisé et correctement conduit. La politique de dépistage est récente et elle cible toutes les générations. Il semble évident qu'étant donné que l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose s'accroît régulièrement, le ratio de personnes présentant des complications également.

En France, il faut savoir que la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose est réalisée dans des Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) depuis la mise en place d'une organisation structurée des soins en 2001. Dans toute l'Aquitaine, il existe seulement deux centres à Bordeaux : un dédié aux adultes et un dédié aux enfants. Les centres hospitaliers régionaux constituent des structures relais importantes.

Afin d'harmoniser les pratiques professionnelles, des référentiels nationaux ont été édités par le Groupe de travail Diabète de la Société Française de la Mucoviscidose (SFM) permettant de fixer les modalités à respecter pour un dépistage, un diagnostic et une prise en charge efficaces (cf annexes 1 et 2). Ce dépistage, mis en place de manière officielle depuis janvier 2010, consiste en la réalisation d'une HGPO tous les 2 ans à partir de l'âge de 10 ans, puis tous les ans à partir de l'âge de 16 ans ; ou quelque soit l'âge devant des signes cliniques évocateurs. Le diagnostic découle des résultats du dépistage. La prise en charge adaptée est fonction du trouble du métabolisme glucidique qui a été mis en évidence et elle tient compte des particularités du patient.

Le but de notre travail a été, dans un premier temps, d'évaluer la conformité des pratiques de dépistage du diabète chez les enfants atteints de mucoviscidose dans le cadre de la cohorte de patients suivis au CRCM pédiatrique de l'Hôpital des Enfants de Bordeaux du 1<sup>er</sup> Janvier 2010 au 31 Décembre 2013. Dans un second temps, nous avons analysé dans cette cohorte les caractéristiques et les modalités de prise en charge des patients présentant un trouble de la régulation glucidique. Enfin, nous avons étudié les nouveaux moyens disponibles pouvant aider au diagnostic d'anomalie glucidique.

## **II. ÉTUDE**

### **A. Matériels et Méthodes**

#### **A.1. Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer les pratiques professionnelles de dépistage du diabète chez les patients atteints de mucoviscidose en les confrontant au protocole de référence de la SFM.

Les objectifs secondaires étaient de décrire la prise en charge des patients suite au diagnostic de trouble glucidique et de mettre en évidence les nouvelles pratiques d'aide au diagnostic.

#### **A.2. Type d'étude**

Il s'agissait d'une étude rétrospective, mono-centrique, d'analyse des pratiques cliniques avec une enquête descriptive sur la prévalence des anomalies de la régulation glucidique et leur prise en charge chez des patients atteints de mucoviscidose grâce aux protocoles de référence établis par le groupe de travail Diabète de la SFM.

Pour la réalisation de cette étude, nous avons demandé l'accord à l'ensemble des professionnels travaillant au CRCM pédiatrique de l'Hôpital des Enfants de Bordeaux.

#### **A.3. Critères de sélection des patients**

##### **A.3.1. Critères d'inclusion**

Ce travail s'intéressait aux pratiques de dépistage, de diagnostic et de prise en charge des troubles glucidiques des patients nés en 1995 et au-delà suivis au CRCM pédiatrique de l'Hôpital des Enfants de Bordeaux du 1<sup>er</sup> Janvier 2010 au 31 Décembre 2013. L'année 1995 avait été déterminée afin d'inclure des patients qui auraient 18 ans et moins en 2013 et ainsi limiter les perdus de vue lors du transfert à l'équipe adulte. Nous avons inclus les patients présentant une CFTRopathie c'est-à-dire une forme de

mucoviscidose à révélation tardive, souvent monosymptomatique. Ces patients possédaient une anomalie de fonction du canal CFTR et un phénotype variable incluant une atteinte pulmonaire intermédiaire avec des dilatations de bronches isolées, une pancréatite récidivante idiopathique et une infertilité masculine avec une absence congénitale bilatérale des canaux déférents. D'autres atteintes moins fréquentes pouvaient être associées une rhinosinusite, une aspergillose broncho-pulmonaire allergique et un asthme [8].

### **A. 3.2. Critères d'exclusion**

Nous avons exclu les patients dont le diagnostic de mucoviscidose ou de CFTRopathie a été écarté au cours des explorations complémentaires.

### **A.3.3. Évolution de la population au cours des années**

La population sur les quatre années de suivi a été mobile :

- des diagnostics de mucoviscidose ont été effectués donc des nouveaux patients ont été intégrés dans la cohorte ;
- des patients ont déménagé dans la région et ont initié leur suivi dans notre centre donc ont été ajoutés ;
- à l'inverse des patients sont partis vivre dans d'autres régions de France et ont été exclus ;
- enfin des patients ont été perdus de vue donc retirés de l'étude.

## **A.4. Critères de jugement**

### **A.4.1. Données décrivant la population totale**

Pour chaque patient, les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés par l'intermédiaire du logiciel de référence Mucodomeos utilisé au CHU et des dossiers papiers des archives de début Janvier 2010 à fin Décembre 2013.

Les variables récoltées comportaient des données épidémiologiques : l'identité, le sexe, la date de naissance, l'âge au moment du diagnostic de la mucoviscidose, les mutations génétiques identifiées; et des données cliniques : le mode de découverte, l'insuffisance pancréatique et la supplémentation en enzyme pancréatique.

Puis, pour chaque année et pour chaque patient, nous avons extrait des données des consultations : la date de la consultation, les données anthropométriques (taille en cm et poids en kg), le VEMS enregistré tous les 6 mois environ. Nous avons noté la prise de compléments nutritionnels ou la nécessité d'une nutrition entérale sur sonde nasogastrique ou sur gastrostomie.

#### **A.4.2. Critère de jugement principal : mise en place du dépistage des troubles glucidiques**

Conformément au protocole de la SFM qui distingue des modalités différentes de dépistage en fonction de l'âge du patient, nous avons constitué deux groupes de patients :

- les patients âgés de 10 ans et plus qui devaient avoir une épreuve d'HGPO. Initialement, le protocole stipulait que le dépistage devait être systématique tous les 2 ans à partir de l'âge de 10 ans, puis annuel à partir de 16 ans. Mais les recommandations européennes préconisaient un dépistage annuel [34]. D'où l'adaptation du protocole dès son entrée en vigueur au CRCM bordelais avec une HGPO annuelle recommandée. Nous avons ainsi pu définir le nombre d'HGPO attendues dans cette population.

- les patients âgés de moins de 10 ans pour lesquels la réalisation de l'HGPO était fonction de leur état clinique. En effet, quelque soit l'âge, l'HGPO devait être réalisée en cas de :

- cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale ;
- perte de poids inexplicée malgré des mesures thérapeutiques adaptées ;
- dégradation inexplicée de l'état respiratoire ou d'apparition d'une dépendance vis-à-vis des antibiotiques ;
- polyurie – polydipsie.

Étant donné que les critères précis pour analyser le retentissement clinique n'existaient pas précisément dans le protocole de référence de la SFM, nous avons retenu dans notre étude:

- la cassure de la croissance staturo-pondérale définie par une variation d'IMC de -1 Déviation Standard (DS) ou Z-score sur une année conformément aux recommandations de l'ANAES [44]. Ce qui représente un changement de 1 couloir sur les courbes de référence d'IMC. Pour déterminer ces valeurs, nous avons utilisé le

calculateur de l'Hôpital des Enfants de Philadelphia pour les enfants nés avant 2008 et pour les autres, le Z-score calculé par le logiciel Mucodomeos.

Ce changement de logiciel a été nécessaire pour plusieurs raisons. D'une part, le logiciel de l'Hôpital de Philadelphia ne pouvait pas effectuer les calculs d'IMC pour les enfants de moins de 2 ans. Donc, pour obtenir le maximum de données, nous avons été obligés de nous adapter. La population des jeunes enfants étant en général suivie très régulièrement au CRCM de Bordeaux, les mesures étaient suffisantes pour obtenir minimum 2 valeurs d'IMC par an. Pour les autres patients, le suivi pouvant être effectué de manière alternée avec les hôpitaux périphériques qui ne disposaient pas forcément du programme Mucodoméos, certaines données anthropométriques des consultations figuraient sur les courriers uniquement. Ainsi, en utilisant le programme de l'Hôpital de Philadelphia, nous avons pu calculer 2 valeurs d'IMC. Nos variations entre les années étaient ainsi plus fiables.

En étudiant les variations d'IMC, nous avons intégré la notion de perte de poids. Pour analyser si elle était « inexplicée », nous avons regardé si des mesures diététiques comme l'enrichissement de l'alimentation et/ou la mise en place de compléments alimentaires avaient été effectuées.

- la dégradation inexplicée de l'état respiratoire. Nous avons pris pour définition celle utilisée dans l'étude de Minicucci et al, c'est-à-dire une perte de 10 points de VEMS par an [45]. Pour cela, nous avons récupéré les résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) et éliminé les causes des décompensations respiratoires concomitantes mentionnées dans les comptes-rendus d'hospitalisation ou de consultation.

Nous avons pris le parti de ne pas étudier les autres critères énoncés à savoir la dépendance aux antibiotiques et le syndrome polyuro-polydipsique car dans le cadre d'un recueil rétrospectif, les données n'auraient pas été suffisantes.

Nous avons pu définir ainsi les patients âgés de moins de 10 ans pour lesquels une HGPO aurait été nécessaire dans l'année.

L'HGPO se déroulait de la manière suivante : en état clinique stable, à jeun depuis la veille. Le patient devait prendre 1,75 g de glucose par kilogramme de poids dans 300 ml d'eau avec un maximum de 75 g de glucose. En repos strict pendant le test, des

prélèvements sanguins de l'insulinémie et de la glycémie étaient réalisés par la puéricultrice avant la charge en sucre à T0 et puis après l'absorption de la préparation à T120 ; et en 2013 pour certains enfants un prélèvement supplémentaire à T60. Ce dernier paramètre est intervenu en 2013 suite à une mise à jour des protocoles.

Les critères diagnostiques pour définir les anomalies de la tolérance glucidique étaient issus de l'ADA et définissaient quatre stades répertoriés dans le tableau suivant :

**Tableau n°2 : Stades du trouble glucidique en fonction des résultats de l'hyperglycémie provoquée orale selon les critères de l'American Diabetes Association**

Stades	Glycémie à jeun	Glycémie à 2 heures
Normale	< 1,1 g/l ou 6,1 mmol/l	< 1,4 g/l ou 7,8 mmol/l
Intolérance glucidique	< 1,26 g/l ou 7 mmol/l	≥ 1,4 g/l ou 7,8 mmol/l < 2 g/l ou 11,1 mmol/l
Diabète sans hyperglycémie à jeun	< 1,1 g/l ou 6,1 mmol/l	≥ 2 g/l ou 11,1 mmol/l
Diabète avec hyperglycémie à jeun	≥ 1,26 g/l ou 7 mmol/l	≥ 2 g/l ou 11,1 mmol/l

Ensuite, nous avons répertorié le nombre d'HGPO effectuées chaque année et celles manquantes dans les 2 groupes.

Pour les patients âgés de plus de 10 ans en 2013, nous avons comparé les caractéristiques des patients (sexe, suffisance pancréatique et âge) ayant eu une HGPO et ceux dont l'HGPO était manquante et nous avons représenté la répartition des HGPO en fonction des catégories d'âge.

Nous avons récupéré l'ensemble des données numériques de chacune des HGPO : insulinémie et glycémie à T0, T60, T120 et l'interprétation qui en a été faite lors des consultations. Nous avons comparé notre interprétation diagnostic selon les critères de l'ADA à celles effectuées lors des consultations, permettant de calculer le pourcentage de discordance.

Puis, nous avons recherché si d'autres examens étaient réalisés en complément de l'HGPO tels que les dosages de l'HbA1c et de la fructosamine. Les résultats ont été notés en fonction de leur caractère pathologique ou non et corrélés aux données de l'HGPO.

Pour les bilans sanguins réalisés à Bordeaux, nombreux étaient ceux effectués dans le laboratoire de biochimie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) :

- les glycémies plasmatiques en mmol/l;
- le dosage de l'HbA1c par une technique HPLC biorad avec des valeurs normales situées entre 4% et 6% ;
- le dosage de la fructosamine avec des normes comprises entre 120 et 240  $\mu\text{mol/l}$ .

Le dosage d'insulinémie était effectué dans le service de médecine nucléaire du CHU par technique de chimiluminescence UnicelDxi 800.

Pour les bilans effectués dans les centres hospitaliers périphériques, les méthodes n'étaient pas connues.

Les EFR étaient effectuées dans un service dédié au CHU de Bordeaux ou dans les services de pneumologie des hôpitaux périphériques lorsque la structure était dotée de matériel adéquat. Le VEMS ainsi obtenu était exprimé en pourcentage de la valeur théorique attendue.

#### **A.4.3. Critères de jugement secondaires**

##### **a) La prise en charge thérapeutique en fonction des statuts glucidiques**

Secondairement, nous nous sommes intéressés aux patients pour lesquels un trouble glucidique a été diagnostiqué en distinguant 3 catégories:

- les patients présentant une intolérance glucidique (IG);
- ceux présentant un diabète sans hyperglycémie à jeun (DH-);
- ceux présentant un diabète avec hyperglycémie à jeun (DH+).

Pour chaque sous-groupe, nous avons comptabilisé le nombre de nouveaux cas par an, définissant une incidence, le nombre cumulé de cas définissant la prévalence et l'évolution du trouble glucidique par rapport à l'année précédente. Nous avons recueilli les caractéristiques de chaque nouveau patient qui correspondaient aux données cliniques et paracliniques identifiées comme facteurs favorisant la survenue des troubles glucidiques :

- sexe
- âge au diagnostic du trouble glucidique
- génotype : mutation Homozygote DeltaF508 ou autres
- statut pancréatique : insuffisance pancréatique exocrine
- VEMS au diagnostic du trouble glucidique
- HbA1c au diagnostic du trouble glucidique
- glycémie au diagnostic du trouble glucidique

Enfin, nous avons répertorié les différents axes de la prise en charge qui ont été mis en place:

- l'éducation thérapeutique
- la surveillance par des cycles glycémiques
- la diététique
- l'avis spécialisé endocrinologique
- l'holter glycémique
- l'initiation d'une insulinothérapie et posologie

Pour l'ensemble des éléments évoqués dans les différentes parties précédentes, nous avons examiné l'évolution des pratiques en analysant séparément chaque année.

### **b) Intérêt des nouveaux outils de dépistage**

Nous avons constaté que les pratiques évoluaient. Des outils nouveaux de dépistage étaient apparus dans les dossiers : le dosage de la glycémie au temps T60 de l'HGPO et l'utilisation du holter glycémique.

En 2013, le dosage à T60 de l'HGPO s'était quasiment généralisé. Nous avons donc reporté les résultats des glycémies et insulïnémies à T60 lorsqu'elles étaient effectuées et nous avons comparé les interprétations qui auraient été effectuées par rapport aux interprétations de T120 selon les valeurs de l'ADA pour les 2 temps.

Enfin, pour des situations particulières où les résultats de l'HGPO étaient en désaccord avec l'impression clinique qu'avait le médecin de son patient, des holters glycémiques ont été demandés pour compléter l'HGPO. Le holter glycémique permettait un enregistrement continu du taux de glucose interstitiel par l'intermédiaire d'une électrode sous cutanée et ceci était à corrélérer à la glycémie capillaire. L'enregistrement se faisait en continu, généralement sur 4 à 7 jours à domicile sans modifier pour autant

les activités de la vie quotidienne. La mise en place se faisait en milieu hospitalier. Les résultats apparaissaient à la fois en terme de glycémie immédiate et de tendance à la hausse ou à la baisse par rapport aux mesures précédentes. L'intérêt était rétrospectif puisque la visualisation des enregistrements permettait au médecin qui suivait l'enfant voire au médecin endocrinologue d'analyser les événements nocturnes notamment lors de la consultation suivante. Cet outil présentait de nombreux avantages : la facilité de réalisation en ambulatoire, la pose peu invasive et rapide, le bilan acceptable par les patients, sans aucun effet secondaire observé et la reproductibilité.

Nous avons relevé les indications dans lesquelles ils ont été réalisés et nous avons étudié les graphiques des holters et les attitudes thérapeutiques qui en ont découlé.

### **A.5. Analyse statistique**

Pour l'analyse statistique, les calculs ont été réalisés à l'aide des fonctions statistiques du logiciel Excel. Pour les mesures quantitatives, nous avons déterminé les médianes avec les extrêmes et les moyennes avec les écarts-types ; et pour les mesures qualitatives des pourcentages. Nous avons également déterminé un coefficient de corrélation. Nous avons également utilisé le logiciel de statistiques BiostatTGV pour comparer les caractéristiques des patients âgés de plus de 10 ans ayant eu ou pas d'HGPO, afin de déterminer si une différence significative était présente. Les tests retenus étaient le test de Chi deux square de Pearson et le test de Student non apparié, la valeur p de seuil de significativité a été fixée à 0,05.

## B. Résultats

### B.1. Description de la population totale

Notre population totale comprenait 165 patients et elle était représentée dans le tableau ci- contre.

**Tableau n° 3 : Caractéristiques démographiques de la population**

Sexe	n (%)
Féminin	82 (49,7)
Masculin	83 (50,3)
Age au diagnostic de la mucoviscidose	médiane (extrême) 2 mois (naissance - 14 ans)
Modes de découverte	n (%)
diagnostic anténatal	15 (9,1)
dépistage néonatal	80 (48,5)
iléus méconial	17 (10,3)
signes cliniques	53 (32,1)
Mutations génétiques	n (%)
DeltaF508/Delta F508	72 (43,6)
DeltaF508/autre	69 (41,8)
autre/autre	23 (14)
indéterminée	1 (0,6)
Insuffisance pancréatique exocrine	n (%)
Oui	123 (74,5)
Non	42 (25,5)

n (%) : nombre de patients par catégorie (pourcentage)

Parmi les mutations, une mutation de classe III était particulière G551D. On comptait une mutation hétérozygote DeltaF508/G551D et 4 mutations parmi la catégorie « autre/autre » qui montrait une mutation G551D.

Parmi nos patients, on notait 10 patients possédant des gastrostomies : 3 avaient été posées avant 2010, 1 en 2010, 1 en 2011 et 3 en 2012.

Concernant l'évolution de la population, l'explication des variations était la suivante :

- au début de l'étude en 2010, nous avons une population comprenant 130 patients soit 78,8% de la population totale.

- en 2011, la population comprenait 136 patients soit 82,4% de la population totale. On comptait 5 nouveaux diagnostics et 2 patients arrivés d'autres régions. On décomptait 1 patient perdu de vue.

- en 2012, la population comprenait 148 patients soit 89,7% de la population totale. On totalisait 8 nouveaux diagnostics, 5 patients arrivés d'autres régions et 1 départ à l'étranger.

- en 2013, la population comprenait 160 patients soit 97% de la population totale. On comptait 13 nouveaux diagnostics, 2 patients arrivés d'autres régions. On dénotait 1 perdu de vue et 2 transferts inter-régions.

## **B.2. Objectif principal : Évaluation des pratiques professionnelles de dépistage du diabète**

### **B.2.1. Hyperglycémie provoquée par voie orale**

#### **a) Analyse sur la population totale**

Dans la population totale, les HGPO étaient réalisées chez 28,7% des patients.

La proportion effectuée d'HGPO chez les patients de plus de 10 ans représentait 68,2% des HGPO attendues. Parmi ces examens, 59,1% des HGPO étaient normales. Les troubles glucidiques représentaient 37,7% des HGPO effectuées.

Chez les patients de moins de 10 ans, la proportion effectuée d'HGPO spontanément pour une altération de l'état général était de 1,8% dans la population des enfants de moins de 10 ans et une seule était pathologique. Les HGPO manquantes pour une altération de l'état général étaient de 13,8% dans la population des enfants de moins de 10 ans et le signe clinique d'appel était l'état respiratoire majoritairement.

La proportion de discordance d'interprétation entre celle effectuée par le soignant et celle découlant du protocole correspondait à 13,9%.

#### **b) Analyse en fonction des années**

Les données concernant les pratiques de dépistage des troubles glucidiques en fonction des années étaient présentées dans le tableau n°4.

**Tableau n°4: Évaluation du respect du protocole de dépistage du trouble glucidique entre 2010 et 2013**

Années	2010		2011		2012		2013		2010 -2013	
Effectifs N	130		136		148		160		574	
Catégories d'âge	<10ans	≥10ans	<10ans	≥10ans	<10ans	≥10ans	<10ans	≥10ans	<10ans	≥10ans
Nb de patients par catégorie n	88	42	79	57	83	65	91	69	341	233
HGPO effectuées n/n (%)	1/88	27/42	2/79	40/57	0	44/65	3/91	48/69	6/341 (1,8)	159/233 (68,2)
- Normale	1/1	17/27	0	26/40		26/44	3/3	25/48	4/6 (66,7)	94/159 (59,1)
- IG	0	9/27	1/2	12/40		13/44	0	11/48	1/6 (16,6)	45/159 (28,3)
- DH-	0	0	0	1/40		4/44	0	9/48	0	14/159 (8,8)
- DH+	0	0	0	0		1/44	0	0	0	1/159 (0,6)
- Ininterprétable	0	1/27	1/2	1/40		0	0	3/48	1/6	5/159 (3,2)
HGPO manquantes n/n (%)	Nr	15/42	5/79	17/57	13/83	21/65	17/91	21/69	35/341 (13,8)	74/233 (21,7)
Indications n/n										
- Age		15		17		21		21		74
- Variation VEMS	Nr		3/5		6/13		12/17		21/35 (60)	
- Variation IMC	Nr		2/5		7/13		5/17		14/35 (40)	
Discordance interprétation n/n (%)	5/28		6/42		8/44		4/51		23/674 (13,9)	

N: population; n/n (%) : nb patients/population concernée (pourcentage); HGPO: hyperglycémie provoquée orale ; IG: intolérance glucidique ; DH-: diabète sans hyperglycémie à jeun; DH+: diabète avec hyperglycémie à jeun; variation VEMS: diminution de 10 points par an du VEMS; variation IMC: diminution de -1DS par an de l'indice de masse corporelle; discordance d'interprétation: différence entre l'interprétation des soignants et celle selon les critères de l'ADA

Pour les patients de plus de 10 ans, on constatait chaque année que les proportions d'HGPO effectuées augmentaient : allant de 64,3% en 2010 jusqu'à 69,6% en 2013. Parallèlement, les HGPO manquantes diminuaient de 35,7% à la mise en place du protocole en 2010 contre 30,4% en 2013. Le nombre de nouveaux patients diabétiques augmentait chaque année. Une épreuve HGPO normale représentait tout de même plus de la moitié de la population cible.

Concernant les patients de moins de 10 ans, la proportion d'HGPO manquantes augmentait d'une valeur de 6,3% en 2011 à 18,7% en 2013. Les HGPO réalisées spontanément ont été prescrites devant des signes cliniques évoquant une altération de l'état général associant une perte de poids inexpliquée ou une dégradation du VEMS. Toutes se révélaient normales sauf une chez un enfant de 4 ans en 2011. Cette dernière évoquait une intolérance glucidique qui s'est normalisée par la suite en 2013.

La discordance d'interprétation s'améliorait aussi au fil des années de 17,9% en 2010 à 8,3% en 2013.

### **c) Caractéristiques de la population des patients plus de 10 ans en 2013**

En 2013, nous comptons 69 patients de plus de 10 ans dont les caractéristiques étaient répertoriées dans le tableau ci-dessous.

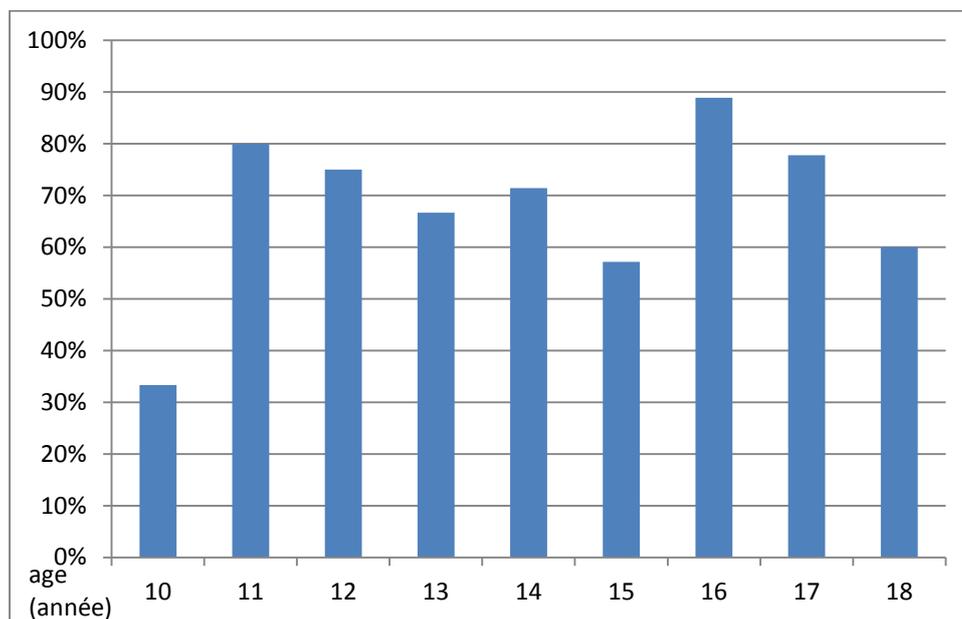
**Tableau n°5 : Comparaison des caractéristiques des patients âgés de plus de 10 ans en 2013 ayant eu ou non une HGPO**

HGPO		effectuées	absentes	p
N		48	21	
Sexe				0,41
	Filles n	20	11	
	Garçons n	28	10	
Suffisance pancréatique				2,36
	Non n	42	13	
	Oui n	6	8	
Age moyen en année		14,69	14,08	0,364

N: population ; n: nombre, p significatif <0,05

Chez les patients âgés de plus de 10 ans en 2013, il n'y avait pas de différence significative entre les patients ayant eu une HGPO ou non pour les critères retenus de sexe, d'âge et de statut pancréatique.

Nous avons souhaité connaître la répartition des HGPO effectuées par rapport aux HGPO attendues en fonction de l'âge chez les patients de plus de 10 ans en 2013.



**Figure n°3 : Répartition des hyperglycémies provoquées orales effectuées par rapport au nombre d'HGPO attendues en fonction de l'âge chez les patients âgés de plus de 10 ans en 2013**

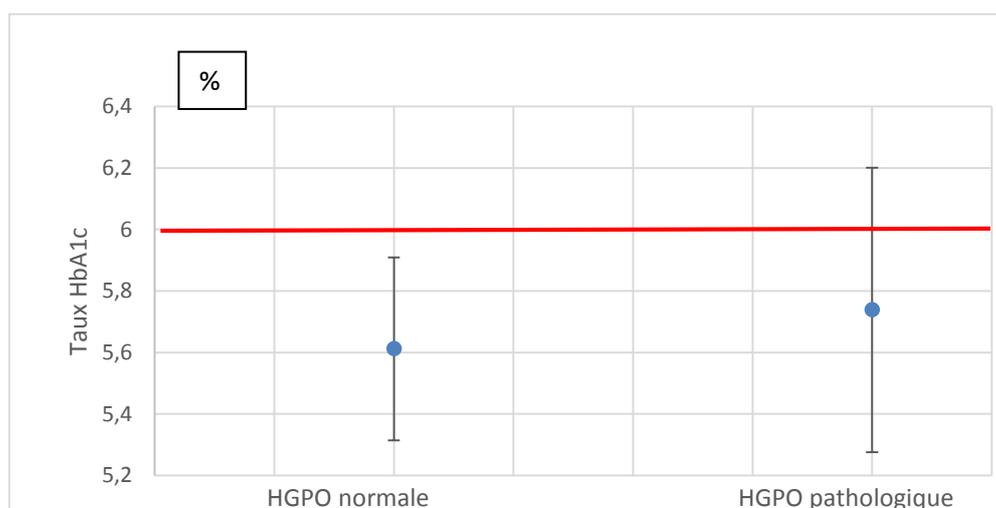
Cette figure montrait que les HGPO effectuées étaient les moins nombreuses surtout chez les enfants de 10 ans avec 33,3% et à moindre mesure chez les patients de 15 ans et 18 ans.

### B.2.2. Modalités de dépistage complémentaires

Parmi les modalités de dépistage complémentaires pratiquées fréquemment, l'HbA1c et la fructosamine ont été étudiées.

#### a) Le dosage de l'hémoglobine glyquée

Le dosage de l'HbA1c était un dosage fréquent, prélevé en moyenne chez 37,7% des patients chaque année. L'HbA1c a été dosée même lorsque l'HGPO n'était pas effectuée.



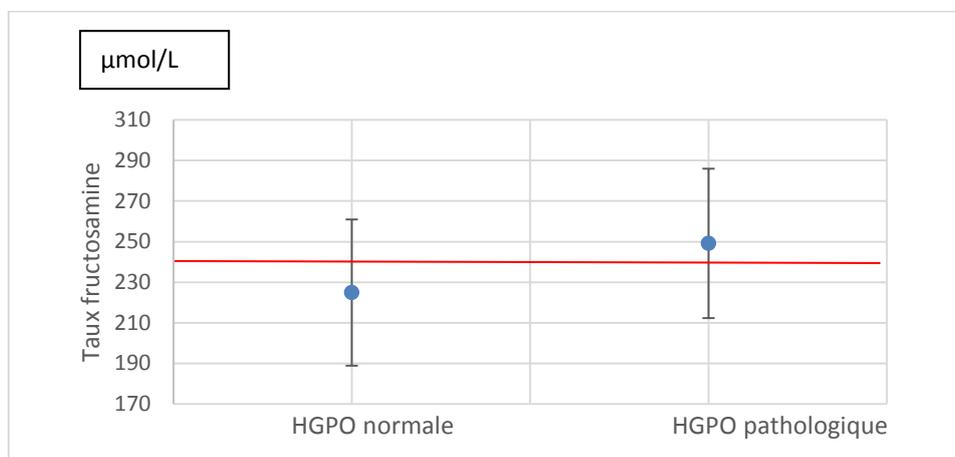
HbA1c : hémoglobine glyquée (%); HGPO: hyperglycémie provoquée orale; ■ : limite d'hémoglobine glyquée pathologique  $\geq 6\%$ , ● : moyenne et écart type

**Figure n° 4 : Dosage de l'hémoglobine glyquée en fonction des résultats de l'hyperglycémie provoquée orale**

La moyenne de l'HbA1c était supérieure lorsque l'HGPO était pathologique en comparaison avec celle lorsque l'HGPO était normale. La moyenne de l'HbA1c lorsque l'HGPO était pathologique, était inférieure à la valeur pathologique de l'HbA1c. Les valeurs individuelles étaient très dispersées avec des intervalles qui se chevauchaient.

## b) Le dosage de la fructosamine

Le dosage de la fructosamine était effectué en moyenne chez 32% des patients. La fructosamine avait aussi été dosée pour des patients qui n'ont pas eu d'HGPO et certains dosages étaient pathologiques.



HGPO : Hyperglycémie provoquée orale; - limite pathologique de la fructosamine  $\geq 240\mu\text{mol/l}$  ;  
moyenne et écart-type

### Figure n°5 : Dosage de la fructosamine en fonction des résultats de l'hyperglycémie provoquée orale

La moyenne de la fructosamine dosée en situation d'HGPO pathologique était supérieure à la moyenne de celle dosée lorsque l'HGPO était normale. La moyenne de la fructosamine lorsque l'HGPO était pathologique était supérieure à la valeur pathologique. Mais les intervalles se chevauchaient ce qui témoignait de l'absence de discrimination des valeurs.

### c) Relation entre les différents dosages de l'hémoglobine glyquée, de la fructosamine et de l'hyperglycémie provoquée orale

Les dosages de la fructosamine et celui de l'HbA1c étaient donc souvent demandés, lors des bilans annuels de la mucoviscidose. La fructosamine était un dosage moins fréquent que l'HbA1c : 32% versus 37,7%.

Nous avons analysé les dosages en fonction des années et leur association avec l'HGPO.

**Tableau n° 6 : Dosages de l'hémoglobine glyquée, de la fructosamine et de l'hyperglycémie provoquée orale en fonction des années et de leur caractère pathologique**

Année	2010	2011	2012	2013
Nombre de patients	130	136	148	160
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nombre HbA1c	47/130 (36,2)	44/136 (32,4)	61/148 (41,2)	66/160 (41,3)
pathologique	7/47 (14,9)	6/44 (13,6)	9/61 (14,8)	11/66 (16,7)
Nombre Fructosamine	33/130 (25,4)	43/146 (31,6)	53/148 (35,8)	56/160 (35)
pathologique	8/33 (24,2)	9 /43 (20,9)	25/53 (47,2)	36/56 (64,3)
HGPO+fructosamine+ HbA1c	15/130 (11,5)	27/136 (19,9)	32/148 (21,6)	38/160 (23,8)
pathologique	1/15 (6,7)	2/27 (7,4)	3/32 (9,4)	4/38 (10,5)

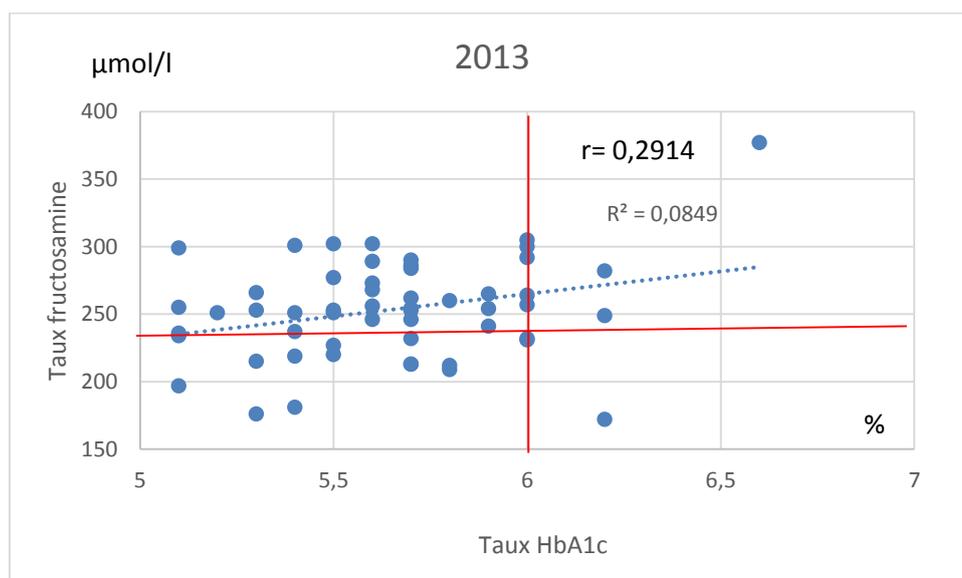
n /N: nombre/population ; n/n: nombre/population cible ; HbA1c pathologique: hémoglobine glyquée  $\geq$  6%, fructosamine pathologique: fructosamine  $\geq$  240 $\mu$ mol/l; HGPO: hyperglycémie provoquée orale

Les dosages de l'HGPO, de la fructosamine et l'HbA1C étaient effectués de manière concomitante pour 11,5% des patients en 2010 jusqu'à 23,8% des patients en 2013. Lorsque les 3 prélèvements étaient associés, ils étaient pathologiques pour seulement 10,5% des cas au maximum en 2013.

La proportion des dosages de l'HbA1c et de la fructosamine était croissante entre 2010 et 2013.

#### d) Corrélation entre les dosages de l'hémoglobine glyquée et de la fructosamine

Au vue de ses résultats, la corrélation entre les dosages de l'HbA1c et la fructosamine était une notion intéressante à étudier. La figure ci-contre représentait la corrélation linéaire simple entre l'HbA1c et la fructosamine pour l'année 2013.



r : coefficient de corrélation ; - limites pathologiques pour l'hémoglobine glyquée et la fructosamine

**Figure n°6 : Représentation de la corrélation linéaire simple entre les dosages de l'hémoglobine glyquée et de la fructosamine en 2013**

Le coefficient de corrélation était de 0,2914, ce qui témoignait d'une faible force de liaison entre les 2 valeurs. On notait peu de points concordants entre l'HbA1c pathologique et la fructosamine pathologique mais le coefficient était tout de même positif. Autrement dit, il n'y avait pas une corrélation forte entre ces deux dosages.

### **B.3. Objectifs secondaires**

Le dépistage avait permis de mettre en évidence différents stades d'anomalies de la régulation glucidique selon les critères de l'ADA mentionnés dans le protocole de la SFM. Une prise en charge adaptée était donc nécessaire.

#### **B.3.1. Prise en charge thérapeutique selon les stades de l'HGPO**

Les troubles glucidiques lors de la réalisation des HGPO représentaient 36,9% des examens effectués. La répartition était la suivante: 27,9% des HGPO montrait une intolérance glucidique (IG), 8,5% évoquait un diabète sans hyperglycémie à jeun (DH-) et 0,6% montrait un diabète avec hyperglycémie à jeun (DH+).

##### **a) Prise en charge des patients au stade d'intolérance glucidique**

###### **a.1. Analyse sur la population totale**

La prévalence globale des patients IG était de 11%. L'incidence moyenne des nouveaux diagnostics d'IG était de 5,7%.

L'âge moyen au diagnostic de l'IG était de  $12,4 \pm 0,7$  ans. La mutation homozygote DeltaF508 était prédominante pour 53,4% des patients IG. L'insuffisance pancréatique exocrine était présente chez 90% patients IG. Le VEMS moyen au diagnostic était de  $83 \pm 6,5\%$ . La glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée étaient normales.

Concernant la prise en charge, la diététique représentait une part importante : 80,4% des patients en bénéficiaient. L'éducation thérapeutique était effectuée pour 49% des patients. Les cycles glycémiques étaient demandés chez 42,9% des patients.

L'insulinothérapie était initiée seulement chez une patiente après un an de surveillance.

## a.2. Analyse détaillée en fonction des années

Nous avons étudié l'évolution de la prise en charge année par année.

**Tableau n°7 : Caractéristiques cliniques et éléments de prise en charge des patients intolérants glucidiques en fonction des années.**

Année	2010		2011		2012		2013	
Population générale N	130		136		148		160	
Nouveau diagnostic IG n/N (%)	9/130	(6,9)	7/136	(5,1)	9/148	(6,1)	7/160	(4,4)
Evolution par rapport à année précédente:								
-Normale n	nr		2		5		7	
-Diabète n	nr		1		3		7	
Sexe féminin n/n (%)	4/9	(44,4)	4/7	(57,1)	4/9	(44,4)	1/7	(14,3)
Age au diagnostic IG en année	13,4	±1,2	11,6	±3,8	12,6	±2,7	12,1	±1,5
Mutation homozygote DF508 n/n (%)	4/9	(44,4)	3/7	(42,9)	5/9	(55)	5/7	(71,4)
Insuffisance pancréatique exocrine n/n (%)	8/9	(88,9)	6/7	(85,7)	9/9	(100)	6/7	(85,7)
VEMS au diagnostic IG en %	92,8	±15	80	±25	81	±19	78,8	±21
Glycémie au diagnostic IG en mmol/l	4,9	±0,6	4,3	±0,6	4,7	±0,6	4,4	±0,6
HbA1c au diagnostic IG en %	5,9	+0,4	5,6	+0,4	5,6	+0,4	5,7	+0,2
Diagnostic cumulé n/N (%)	9/130	(6,9)	15/136	(11)	21/148	(14,2)	19/160	(11,9)
-Education thérapeutique n/n (%)	2/9	(22,2)	7/15	(46,8)	9/21	(42,9)	16/19	(84,2)
-Cycle glycémique n/n (%)	2/9	(22,2)	5/15	(33,3)	10/21	(47,6)	14/19	(68,4)
-Avis spécialisé n/n (%)	0		2/15	(13,3)	0		3/19	(15,8)
-Holter n	0		0		0		1	
-Insuline n	0		0		0		1	

nr: non renseigné ; N: population n±n: moyenne et écart type ; n/n (pourcentage): nombre/population cible (pourcentage); IG: intolérance glucidique ; VEMS: volume expiratoire maximal en une seconde ; HbA1c: hémoglobine glyquée

L'incidence annuelle des patients IG se situait entre 7 et 9 nouveaux cas selon les années. Les résultats de l'HGPO étaient variables d'une année sur l'autre. Si l'HGPO était effectuée l'année suivante, elle pouvait se normaliser, évoluer vers un diabète ou rester stable.

Si on prenait, en exemple les patients âgés 10 ans et plus de l'année 2013 soit un effectif de 69 patients, la prévalence de l'IG était de 26% chez les patients de 10-18 ans.

La prise en charge thérapeutique était optimisée au cours des années pour chaque patient. En effet, la proportion de patients pour lesquels la diététique, l'éducation thérapeutique, la surveillance glycémique et l'avis d'expert ont été mis en place, a été croissante au cours des années. Le premier holter glycémique a été prescrit en 2013.

L'insulinothérapie a été initiée uniquement pour une seule patiente en 2013. Cette patiente était âgée de 16 ans. Elle présentait une mutation composite DeltaF508. Elle était insuffisante pancréatique exocrine. En décembre 2012, une HGPO montrait une IG et l'HbA1c était élevée à 6,2%. Mais il n'y avait pas de retentissement clinique : la

croissance staturo-pondérale était correcte avec un IMC de + 1 DS et le VEMS atteignait entre 95% et 102% au cours de l'année. Des mesures thérapeutiques ont été mises en place: diététique, éducation thérapeutique et surveillance glycémique. Les glycémies ne s'étaient jamais normalisées, une altération de l'état général avec asthénie et céphalées s'était accrue et le VEMS avait commencé à diminuer (variation de -10 points en une année). Une insulinothérapie a été débutée en août 2013 lors d'une courte hospitalisation avec initialement que de l'insuline lente type Lantus à 0,2 U/kg/jour. Une amélioration clinique subjective a été décrite par la patiente dans les 2 mois suivant le début du traitement. Les glycémies se sont corrigées et la surveillance glycémique a pu être allégée à une journée par semaine.

## **b) Prise en charge des patients au stade de diabète sans hyperglycémie à jeun**

### **b.1. Analyse sur la population totale**

La prévalence des patients présentant un DH- était de 2,9%. L'incidence moyenne était de 2%.

L'âge moyen au diagnostic était de  $14,1 \pm 0,32$  ans. La mutation homozygote DeltaF508 était prépondérante: elle était retrouvée chez 85,7% des patients. L'insuffisance pancréatique exocrine était omniprésente. Le VEMS moyen était  $86,2 \pm 0,6\%$ . La glycémie à jeun et l'HbA1c étaient normales.

Les modalités de prise en charge telles que la diététique, l'éducation thérapeutique et la surveillance glycémique étaient mises en place chez la plupart des patients respectivement: 93,3%, 84% et 84%.

## b.2 Analyse détaillée en fonction des années

De la même manière que pour les patients IG, nous avons étudié l'évolution par année des patients DH-.

**Tableau n°8 : Caractéristiques cliniques et éléments de prise en charge des patients diabétiques sans hyperglycémie à jeun en fonction des années.**

Année	2010	2011	2012	2013
Population N	130	136	148	160
Nouveau diagnostic n/N (%)		1/136 (0,7)	4/148 (2,7)	7/160 (4,4)
Évolution par rapport à l'année précédente :				
- intolérance glucidique n		1	3	5
Sexe féminin n/n (%)		1/1	4/4 (100)	4/7 (57,1)
Age au diagnostic DH- en année		14	14,5 ±1,3	13,9 ±2,8
Mutation homozygote DF508 n/n (%)		1/1	4/4 (100)	4/7 (57,1)
Insuffisance pancréatique exocrine n/n (%)		1/1	4/4 (100)	7/7 (100)
VEMS au diagnostic DH- en %			85,8 ±22	86,7 ±28
Glycémie au diagnostic DH- en mmol/l		5,6	4,8 ±0,5	4,6 ±0,6
HbA1c au diagnostic en %		5,5	5,6 ±0,2	5,7 ±0,3
Diagnostic cumulé n/N (%)	0	1/136 (0,7)	5/148 (3,4)	12/160 (7,5)
-Éducation thérapeutique n/n (%)		1/1	3/5 (60)	11/12 (92)
-Cycle glycémique n/n (%)		1/1	3/5 (60)	11/12 (92)
-Avis spécialisé n/n (%)		0	2/5 (50)	3/12 (25)
-Holter n		0	0	1
-Insuline n		0	0	0

N : population ; n/n (%) nombre/population cible (pourcentage) ; n± n: moyenne ±écart type ; DH- : diabète sans hyperglycémie à jeun; VEMS : Volume expiratoire en une seconde ; HbA1c : Hémoglobine glyquée

L'incidence annuelle variait de 1 à 7 cas par an selon les années. Le diagnostic était soit spontané, soit résultant de l'évolution d'une intolérance glucidique.

Si on prenait en exemple l'année 2013 et que l'on s'intéressait aux patients âgés de 10 ans et plus soit 69, la prévalence du DH- était de 17,4% dans le groupe de patients de 10 à 18 ans.

La prise en charge s'homogénéisait au cours des années concernant la diététique en premier lieu, puis l'éducation thérapeutique et la surveillance glycémique. L'avis spécialisé prenait une place importante. Il n'y avait pas eu d'initiation d'une insulinothérapie. Un seul holter glycémique avait été effectué en 2013 chez un patient intolérant glucidique.

### **c) Prise en charge de la patiente au stade de diabète avec hyperglycémie à jeun**

Nous avons identifié une seule patiente présentant un DH+ lors de l'HGPO en mars 2012. Cette patiente avait 12 ans lors du diagnostic. Elle présentait une insuffisance pancréatique exocrine. La mutation n'était pas une mutation homozygote DeltaF508. Lors de l'analyse de l'IMC, on pouvait constater 12 mois avant le diagnostic une diminution de l'IMC : début 2011 -0,41 DS, 6 mois plus tard -1,49 DS et au diagnostic début 2012 -1,53 DS. Le VEMS était resté stable 80%. Sa glycémie à jeun était pathologique à 8,6 mmol/l tout comme l'HbA1c 7,9%. Pour la prise en charge, les mesures mises en place étaient conformes au protocole à savoir la diététique, l'éducation thérapeutique et la surveillance par cycle glycémique. Les glycémies n'étant pas dans les objectifs au bout de 1 mois, un traitement par insuline avait été mis en place, lors d'une hospitalisation dans le service d'endocrinologie pédiatrique. Initialement, le traitement était seulement une insuline lente puis l'ajout de l'insuline rapide dans un second temps soit une posologie de 0,21 U/kg/jour à la sortie. Par la suite, il n'y avait pas eu d'HGPO de contrôle. Cependant, on constatait une amélioration de l'IMC avec -0,99 DS 6 mois après l'initiation du traitement et -0,82 DS 18 mois après. La glycémie à jeun était normalisée à 4,3 mmol/l et l'HbA1c s'était améliorée à 6,6% à 6 mois, 6,9% à 12 mois et à 18 mois 6,6%. L'insuline avait donc permis une amélioration notable et ceci en peu de temps.

**B.3.2. Nouveaux outils d'aide au dépistage du trouble glucidique**  
**a) Apport du dosage au temps T60 de l'hyperglycémie**  
**provoquée orale**

A partir de 2013, on avait pu constater qu'un nouveau prélèvement au temps 60 soit T60 était effectué lors de l'HGPO suite à une mise à jour du protocole de la SFM.

**Tableau n°9: Interprétation du dosage de l'hyperglycémie provoquée orale à T60**

Années	2010	2011	2012	2013
Nombre HGPO/an N	28	42	44	51
Nombre Dosage T60 n/N	2/28	0	1/44	40/51
- Intolérance glucidique T60 n	1/2	0	1/1	20/40
- Diabète T60 n/n	1/2	0	0	8/20
- Normal T60 n/n	0	0	0	9/20
- Ininterprétable n/n	0	0	0	3/20
Discordance avec T120	1/2	0	1/1	14/40

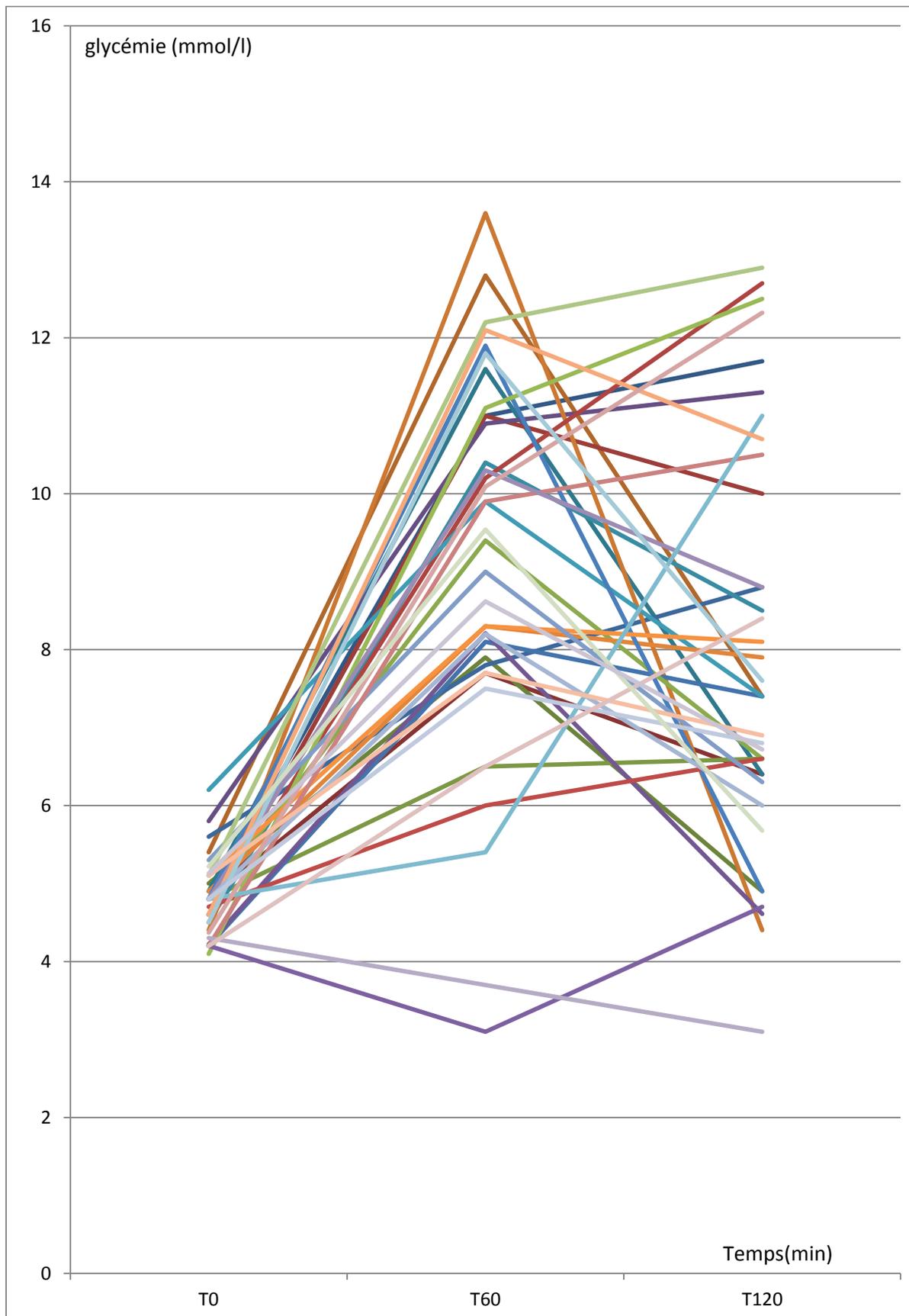
HGPO: Hyperglycémie provoquée orale T60 : temps 60 min N : nombre d'HGPO par an n : nombre.  
 Discordance avec T120 : différence d'interprétation du trouble glucidique si on compare l'interprétation de T120 et de T60

En 2013, le nombre de dosage à T60 a considérablement augmenté. En effet, il a été réalisé lors de 40 examens sur 51 soit 78,4% des HGPO.

En s'intéressant uniquement aux résultats de 2013, la moyenne des glycémies des différents temps de l'HGPO était glycémie à T0: 5,09 mmol/l, T60: 9,06 mmol/l et T120: 7,93 mmol/l. Nous avons représenté ces données sur la figure ci-contre.

Si on appliquait les critères de l'ADA valables pour les valeurs des glycémies à T120 pour les glycémies de T60, on pouvait faire une autre analyse des résultats. En effet, on aurait pu diagnostiquer dans 14 cas sur 40 présentant un trouble glucidique supérieur à celui diagnostiqué à T120, soit 35% de discordance. De plus, si on s'intéressait aux 8 patients étiquetés diabétiques à T60 soit une glycémie > 11,1 mmol/l, on remarquait que pour 5 d'entre eux la glycémie était normale à T120.

Lors des consultations en 2013, les médecins ont mentionné l'anomalie constatée à T60 lors du rendu des résultats 3 fois, soit 7,5%. Ce qui témoigne d'une évolution favorable des pratiques.



**Figure n° 7: Répartition des glycémies en fonction du temps T0, T60, T120 pour chacun des patients au cours de l'hyperglycémie provoquée orale**

## **b) La place du holter glycémique**

En 2013, l'utilisation du holter glycémique débutait. Il était destiné à des patients en particulier, ceux avec des HGPO normales la même année mais dont la clinique faisait suspecter un trouble du métabolisme glucidique. En effet, il a été posé à deux reprises chez un enfant de 6 ans après avis auprès des endocrinologues pédiatres, devant une altération de l'état général avec une croissance staturo-pondérale modérée malgré la prise de compléments alimentaires et une dégradation du VEMS. Ce même patient avait eu, au vu de symptômes similaires, une HGPO montrant une IG à l'âge de 4 ans et 11 mois. Le premier holter réalisé en février 2013 montrait des excursions glycémiques post-prandiales du midi et du soir en rapport avec la prise quotidienne de biberon de jus d'orange aussi bien diurne que nocturne ; et le matin à 6 heures lors de la contre-régulation hormonale avec des glycémies supérieures à 11,1mmol/l. Un holter de contrôle a été effectué en juillet 2013 après mise en place des mesures adaptées. On constatait une amélioration avec des glycémies qui s'étaient homogénéisées avec tout de même une excursion au delà de 11,1mmol/l à 10 heures et 14 heures en rapport avec la consommation de produits à fort index glycémiques comme des biscuits type boudoirs et des bonbons. Des efforts de diététiques supplémentaires ont été préconisés avant d'initier une insulinothérapie chez un enfant de 6 ans (cf annexe 3). D'autre part, un autre holter a été demandé pour une adolescente de 14 ans qui présentait aussi une altération de l'état général. On notait une dégradation d'IMC à -2,33 DS en début d'année 2013 et -1,84 DS 6 mois avant ; parallèlement une dégradation de son VEMS de 13 points en un an. De plus, les 2 années précédentes, les HGPO étaient pathologiques : stade d'intolérance glucidique en 2011 ; puis diabète sans hyperglycémie à jeun en 2012 et enfin normalisée en 2013. Ce holter montrait des excursions glycémiques à 10 heures et 17 heures surtout lors de la prise de céréales, sucres rapides peu rassasiants. Des mesures diététiques ont été proposées et une surveillance glycémique intensive a montré une amélioration rapide permettant d'alléger la surveillance à un jour entier par mois. L'insulinothérapie n'avait pas été débutée.

Enfin, quatre holters glycémiques pour l'année 2014 ont été préconisés :

Deux chez des patients avec une HGPO pathologique évoquant un diabète sans hyperglycémie à jeun et dont l'initiation du traitement était discutée:

- un pour une adolescente de 14 ans après un avis spécialisé endocrinologique qui avait pour antécédent une HGPO pathologique les 3 années précédentes : en 2011,

stade d'IG et stade de DH- en 2012 et 2013. Parallèlement, la croissance staturo-pondérale était toujours modeste avec un IMC à -1 DS ;

- un pour un adolescent de 13 ans qui avait présenté une HGPO pathologique les 3 années précédentes : en 2011 et 2012, stade d'IG et en 2013, stade de DH- et qui présentait une dégradation nutritionnelle avec un IMC en 2012 -0,44 DS et début 2013 - 0,96 DS.

Puis, 2 patients pour lesquels les holters glycémiques réalisés en 2013 devaient être contrôlés en 2014 afin de réévaluer l'indication d'un traitement.

### **III. DISCUSSION**

Synthèse des résultats importants :

La proportion effectuée d'HGPO chez les patients de plus de 10 ans atteints de mucoviscidose représentait 68,2% des HGPO attendues. Ces examens étaient pathologiques pour plus d'un tiers des cas. Par contre, la proportion réalisée d'HGPO chez les enfants de moins de 10 ans étaient faibles seulement 1,8% des patients de cette population.

Concernant l'HbA1c et la fructosamine, ces dosages étaient encore prescrits fréquemment alors que leur place dans le dépistage du diabète de la mucoviscidose n'avait plus lieu d'être selon le protocole de référence.

En dehors de ces dosages, l'amélioration progressive des pratiques professionnelles permettait le dépistage et une prise en charge plus efficace.

#### **A. Caractéristiques de la population**

Les patients inclus dans l'étude constituent un échantillon représentatif des patients atteints de la mucoviscidose en France en comparaison avec les dernières données du Registre Français de la Mucoviscidose de 2012 [1].

Dans notre population totale, la répartition homme-femme est composée de 50,3% de sexe masculin comparable au 51,6% du registre. L'âge médian au diagnostic de la mucoviscidose est de 2 mois versus 1 mois dans la population nationale. La précocité du diagnostic est la clé d'une prise en charge adaptée dans un centre spécialisé comme le CRCM pédiatrique de Bordeaux. Cette structure centralise pour la région toutes les procédures suivant un test de dépistage néonatal (test de Guthrie) pathologique, après un retour positif de l'Agence Régionale d'Aquitaine (ARAq) pour la prévention des maladies congénitales ; ou les suspicions de mucoviscidose devant des signes cliniques évocateurs. Concernant le mode de diagnostic, le dépistage néonatal est prédominant 48,5%. Ce qui est inférieur aux résultats attendus. Actuellement, cette méthode représente 95% des diagnostics [3]. Cette différence est la résultante d'un dépistage

néonatal qui n'est généralisé que depuis 2002 en France. Or, nous avons inclus les patients nés après 1995. L'iléus méconial constitue 10,3% des modes de diagnostic et cela est en corrélation avec les données des études [1,3]. L'insuffisance pancréatique exocrine est présente pour 74,6% de nos patients. Ce qui semble correspondre aux données de la littérature qui mentionnent que ce défaut de sécrétion est noté chez quatre nouveau-nés sur dix, 80% des nourrissons de 1 an et elle est manquante chez seulement 10-15% des adultes [3]. La proportion de patients présentant la mutation homozygote DeltaF508 est similaire: 43,6% versus 42,3%.

La population suivie a augmenté pendant les quatre ans avec des arrêts de suivi pour des causes de transferts chez les adultes, des déménagements ou des patients perdus de vue, mais aussi des découvertes de maladie.

On ne déplore aucun décès. L'écart de mortalité entre les patients atteints de mucoviscidose diabétiques et les patients indemnes du diabète s'est considérablement réduit, probablement grâce à une politique de dépistage plus agressive et une surveillance des glycémies plus régulière [20].

## **B. Évaluation des pratiques professionnelles de dépistage du trouble glucidique**

Alors que la conformité aux recommandations était initialement modeste, les résultats de cette étude montrent une amélioration encourageante des pratiques de dépistage.

En effet, la proportion globale effectuée d'HGPO chez les patients âgés de 10 ans et plus est de 68,2% et la proportion de troubles glucidiques correspond à 37,7% des HGPO effectuées. 28,3% des HGPO montraient une IG, 8,8% des examens évoquaient un DH- et 0,6% montraient un DH+. En analyse détaillée, chez les patients de plus de 10 ans, le nombre d'HGPO croît lentement de 64,3% en 2010 à 69,6% en 2013. En valeur absolue, cette évolution représente un quasiment doublement des pratiques entre 2010 et 2013. On constate que la proportion de patients IG décroît de 33,3% en 2010 à 22,9% en 2013; et parallèlement celle des patients diabétiques croît de 0 en 2010 à 18,8% en 2013. Les patients avec une normotolérance glucidique représentent plus de la moitié des patients ayant effectué le test. Mais, comme le mentionne Ode et al, les anomalies glucidiques

intermédiaires sont plus fréquentes que le diabète [22]. Parallèlement, pour les HGPO manquantes, le pourcentage diminue de 35,7% en 2010 contre 30,4% en 2013. En étudiant les données de l'année 2013, les patients âgés de 10 ans et plus ayant eu ou pas leur HGPO n'ont pas de différence significative en terme de sexe, d'âge et de statut pancréatique. On note toutefois que les HGPO manquantes sont prépondérantes chez les enfants de 10 ans. Chez les patients de moins de 10 ans, la proportion effectuée d'HGPO pour une altération de l'état général correspondait à 1,8% et celle d'HGPO manquantes était de 13,8%. Chaque année, les HGPO réalisées spontanément augmentent avec une seule HGPO en 2010 contre 3 en 2013. Les interprétations des résultats de l'HGPO s'améliorent aussi : les discordances diminuent de 17,9% à 8,3%. Autrement dit, il a fallu un temps d'appropriation du protocole par l'ensemble de l'équipe. Puis, la mise en application des recommandations est donc devenue plus en plus commune. Le même phénomène a été constaté par l'étude française de Haesebaert et al [46].

Notre étude ne permet pas d'expliquer pourquoi l'HGPO était peu réalisée surtout chez les patients de moins de 10 ans mais plusieurs raisons peuvent être évoquées.

### **B.1. L'utilisation de l'hyperglycémie orale provoquée**

L'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) est le test de référence selon les recommandations françaises, américaines et internationales [30,35]. Une seule et unique HGPO pathologique implique un monitoring rapproché mais ne détermine pas le besoin immédiat de traitement. Si une HGPO est pathologique, du fait de la variabilité inhérente au test et la variabilité individuelle, elle doit donc être contrôlée [36]. En effet, on a pu mettre en évidence l'évolution non linéaire des troubles du métabolisme glucidique: la réversibilité est possible à tous les stades évolutifs. Ainsi, les patients diagnostiqués diabétiques ou intolérants glucidiques pouvaient secondairement retourner au stade de normotolérance, tout au moins transitoirement. Dans notre étude, en 2013 par exemple, parmi les 21 patients IG diagnostiqués en 2012, un tiers des patients ont une HGPO de contrôle normale et un tiers évolue vers un diabète. De plus, lors d'une analyse individualisée des patients, on a pu constater que deux patientes classées au stade de DH- en 2012 ont eu une HGPO normale en 2013. Une autre patiente encore a été étiquetée DH- en 2011, puis IG en 2012 et enfin DH- en 2013. Dans la littérature, les constatations sont similaires. La surveillance annuelle de l'HGPO montre

que l'IG régresse de 58% au test suivant selon Lanng et al [47]. Selon Sterescu et al, d'un examen à l'autre, on peut constater une amélioration dans 18% des cas et une dégradation dans 13% des cas [48]. Il faudrait donc s'astreindre à contrôler ce test de manière rapprochée [49]. Dans notre analyse, il y a eu peu d'HGPO contrôlées dans un délai plus court que six mois. En général, cela est réalisé lors du bilan annuel suivant conformément au protocole de la SFM car la mise en place de cet examen est complexe.

En effet, des conditions particulières sont requises pour une bonne interprétation : le test doit être réalisé minimum six semaines après une exacerbation, à jeun depuis 8 heures, une consommation de 150 g d'hydrates de carbone les trois jours précédents soit 50% de l'apport calorique total et un repos strict pendant la durée du test. Réunir toutes ces conditions peut s'avérer difficile. Par exemple, lors du bilan annuel qui s'effectue sur une journée déterminée longtemps à l'avance, plusieurs examens sont programmés et parfois le repos strict de 2 heures est difficilement respectable. De plus, l'état clinique stable ne peut être garanti: une décompensation respiratoire minime peut être présente et biaiser les valeurs.

De plus, ce test constitue beaucoup de contraintes tout d'abord pour le patient. Le glucose doit être ingéré en moins de 20 minutes pour éviter de fausser les résultats des prélèvements. Or, la tolérance digestive est médiocre avec fréquemment des vomissements importants. Les patients décrivent un goût désagréable et souvent s'opposent formellement lorsqu'il faut répéter l'examen de manière trop rapprochée. Cela est majoré chez ces enfants et adolescents qui ont souvent des troubles de l'oralité associés. D'autre part, ce test est pourvoyeur d'anxiété parentale car si le résultat est en faveur d'un diabète, cela complexifie encore la pathologie initiale. Ensuite, la réalisation de cet examen est astreignante pour le personnel soignant du fait d'une réalisation dépendante du temps. En effet, au temps T0 juste avant la prise du glucose, une première prise de sang est effectuée, puis une autre à T60 en 2013 et une dernière à T120. Cela nécessite d'effectuer des prélèvements multiples chez des patients qui sont régulièrement perfusés et dont le réseau veineux peut être précaire et altéré par les différents traitements intraveineux administrés, notamment les antibiotiques. Il faut donc bien évaluer la balance bénéfice/risque de la prescription de cet examen et ceci d'autant plus que cela induit un stress oxydatif [46]. Par la suite, les prélèvements sont acheminés dans les différents laboratoires et doivent être techniqués rapidement afin d'assurer une fiabilité des résultats. Les techniques d'analyse dans les laboratoires de Bordeaux peuvent être différentes de celles des laboratoires des hôpitaux périphériques

qui effectuent une partie des examens eux-mêmes et expédient aussi certains des prélèvements dans des laboratoires extérieurs, par exemple le laboratoire CERBA à Paris pour le dosage de l'insuline. Les méthodes d'analyses sont donc différentes. Il y aura toujours un biais de comparabilité des résultats. L'ensemble de ces arguments peuvent expliquer en partie les HGPO classées ininterprétables et celles manquantes.

D'autres remarques expliquent les HGPO omises croissantes chez les patients de moins de 10 ans. On a pu remarquer que le rendement était peu favorable: une seule HGPO était pathologique sur celles prescrites dans cette catégorie de patients soit 16,6%. De plus, le protocole de référence de la SFM est peu précis pour définir les caractéristiques cliniques alarmantes. Donc, pour déterminer si une HGPO est manquante, plusieurs données sont nécessaires, le recueil est fastidieux et l'interprétation laissée à l'appréciation du médecin. Par exemple, si on s'intéresse à l'atteinte pulmonaire par l'intermédiaire du VEMS, le seuil de décroissance de -10 points par an fixé par Minicucci et al, a été utilisé dans notre travail [45]. Il est fiable si l'enfant a vraiment compris les consignes pour la réalisation de l'EFR. Sinon, la valeur peut être faussement abaissée. Concernant le statut nutritionnel, pour calculer des variations de l'IMC entre plusieurs dates, les données anthropométriques (le poids et la taille) doivent être mesurées régulièrement et avec le même matériel. De plus, l'ensemble de ces éléments sont valables s'il n'y a pas d'autre facteur expliquant cette dégradation de l'état général, ce qui est compliqué dans le cadre d'une pathologie multi-organique.

Enfin, des HGPO n'ont pas été effectuées car les médecins considéraient que la suffisance pancréatique exocrine permettait de sursoir à une surveillance annuelle de la fonction endocrine du pancréas. Cette attitude était préconisée dans le dernier Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare concernant la mucoviscidose en date de novembre 2006 [50]. Or, comme le mentionne Marshall et al, le diabète est présent chez au moins 5% des patients suffisants pancréatiques [11]. Il faut donc s'astreindre à le dépister chez tous les patients sans distinction.

Concernant l'interprétation des résultats, les valeurs permettant de déterminer s'il s'agit d'une intolérance glucidique ou d'un diabète sont déterminées à partir d'abaques qui font références et dont les seuils ont été fixés à partir d'études épidémiologiques chez des individus indemnes de la mucoviscidose [5,51]. Cela induit une part d'erreur mais commune à tous les patients atteints de mucoviscidose.

Une dernière remarque concerne le suivi des patients. Afin de faciliter l'organisation des soins, certains bilans annuels sont effectués dans les hôpitaux périphériques. Le fait d'avoir recours aux médecins de ces structures est un avantage indiscutable pour la permanence des soins. Mais, cela nécessite d'organiser des formations continues pour les informer des entrées en vigueur et des mises à jour des protocoles. Ceci renforce l'intérêt de créer des réseaux de soins de type Réseau MucoSud pour homogénéiser les pratiques sur le territoire national et mettre en place une politique d'éducation des professionnels de santé. Afin d'améliorer l'observance du protocole du dépistage du diabète, Rayas et al ont mis en place un algorithme simplifié pour le suivi en consultation des enfants de 8 à 17 ans. Pendant la période où il a été introduit, les pratiques se sont améliorées de manière significative. Par contre un an après, les résultats n'étaient plus aussi bon: les praticiens continuaient à prescrire les examens mais les patients n'étaient pas compliant [52]. Il faut donc constituer une alliance thérapeutique étroite afin de favoriser l'observance et l'adhésion au suivi.

L'HGPO semble limitée pour diagnostiquer de manière sûre les troubles de la régulation glucidique, en pratique d'autres examens lui sont associés.

## **B.2. Les examens complémentaires de dépistage**

Nous avons constaté que les dosages de la fructosamine et de l'HbA1c étaient effectués régulièrement lors des bilans annuels. La fructosamine était dosée chez 25,4% des patients en 2010 jusqu'à 35% en 2013 et l'HbA1c de 36,2% en 2010 jusqu'à 41,3% en 2013. Lorsque ces dosages sont associés à la réalisation de l'HGPO, ils sont tous les 3 pathologiques au maximum dans 10% des cas, ce qui semble peu satisfaisant. De plus, il n'y a pas de corrélation entre le dosage de l'HbA1c et celui de la fructosamine.

Lors de l'analyse du dosage de l'HbA1c, on a constaté que les 2 moyennes des valeurs de l'HbA1c quelque soit le résultat de l'HGPO étaient inférieures à la valeur pathologique. Ce qui signifie qu'il y a beaucoup de valeurs normales lors des dosages de l'HbA1c. L'HbA1c a donc une faible sensibilité et n'a aucun intérêt pour le dépistage et le diagnostic car elle reste longtemps normale [36,47,53]. Les données de la littérature confirment nos propos : selon Lanng et al, seuls 16% des patients ayant un diabète à l'HGPO ont une glycémie aléatoire et une hémoglobine glyquée élevée [47]. Par contre, le dosage de l'HbA1c a une utilité démontrée dans le suivi des patients diabétiques

diagnostiqués. Comme cette population augmente dans notre cohorte, on peut comprendre que le dosage soit maintenu mais les patients diabétiques représentent moins de 3% de la population et le dosage de l'HbA1c est présent chez plus de 35% des patients. Il n'y a donc pas de tendance à la décroissance des prélèvements dans la population. De plus, le rôle de l'HbA1c dans le suivi a été remis en cause car il a été prouvé qu'elle ne pouvait pas être un bon reflet de l'équilibre chez les patients atteints de mucoviscidose étant donné que l'anémie est présente fréquemment, le renouvellement des globules rouges est plus rapide et donc le reflet de la glycémie sur 3 mois est biaisé [21].

L'autre dosage reconnu comme étant un indicateur des troubles du métabolisme glucidique est la fructosamine. Cette entité désigne l'ensemble des protéines glyquées présentes dans le sérum, en particulier l'albumine glyquée (80 %). La concentration de ces protéines est proportionnelle au taux du glucose dans le sang, mais leur renouvellement est beaucoup plus rapide que celui de l'HbA1c. Ainsi, la fructosamine est un témoin du niveau moyen du glucose sanguin sur une période courte de deux à trois semaines [54]. Dans notre étude, ce dosage est fréquent : la valeur moyenne de fructosamine lorsque l'HGPO est pathologique est tout de même supérieure à la valeur seuil. Son utilisation reste tout de même discutée.

Ces résultats sont confirmés par l'étude de Godbout et al, qui met en évidence que l'HbA1c n'est pas un bon reflet de la glycémie moyenne des sujets atteints de mucoviscidose présentant un diabète tout comme la fructosamine [54].

Dans le protocole de la SFM, il est bien précisé que le dosage de l'HbA1c ne doit être utilisé que pour le suivi et le dosage de la fructosamine n'est pas mentionné.

Dorénavant, ces deux prélèvements ne devront être effectués que de façon restreinte dans des situations précises. Cela correspond aux recommandations de la politique de santé actuelle qui préconise à tous les services hospitaliers de réduire les prescriptions d'examens complémentaires aux seuls bilans vraiment utiles, afin de limiter les désagréments occasionnés aux patients, mais aussi de minimiser les coûts...

Les attitudes de tous les intervenants dans les soins et le suivi des patients sont donc perfectibles. Ils devront s'attacher à respecter au mieux le protocole de dépistage afin de traiter les individus à risque avéré.

## **C. Évaluation des pratiques professionnelles de prise en charge thérapeutique en fonction du statut de l'anomalie glucidique**

### **C.1. Caractéristiques de la population avec des troubles glucidiques**

Dans la population totale, la prévalence de l'IG est de 11%, celle du DH- 2,9%. Si on s'intéresse à l'année 2013, chez les patients âgés de 10 ans et plus, la prévalence de tous types de diabète était de 18,8% et celle de l'intolérance glucidique 26%. Des prévalences proches sont retrouvées dans un essai prospectif irlandais: 14% de patients intolérants glucidiques et 17% de patients diabétiques dans le groupe des 10-19 ans [43]. De même, dans le Registre Français de la Mucoviscidose en date de 2012: tous types de diabètes confondus chez les 10-19 ans représentaient 18,7%. Donc, dans notre étude en 2013, le dépistage semble correct. L'incidence moyenne des nouveaux diagnostics d'IG était de 5,7% et celle des DH- était de 2%. Ces chiffres correspondent aux données de la littérature [53]. Le dépistage est donc intéressant à poursuivre.

La discordance d'interprétation diminue également de 17,9% en 2010 contre 8,3% en 2013. Autrement dit, étant donné que la quantité d'HGPO prescrite est plus importante au cours des années, l'analyse des résultats devient une pratique courante et on dépiste davantage de cas avec moins d'erreur.

Concernant les patients intolérants glucidiques, ils possèdent les caractéristiques connues comme facteur de risque de trouble glucidique : le sexe féminin, la mutation homozygote, l'insuffisance pancréatique exocrine et le VEMS altéré. Sur une période plus longue à 2 et 5 ans, il est décrit que l'intolérance au glucose s'aggrave [47]. Ainsi, pendant un suivi de 5 ans, le risque de développer un diabète est onze fois plus important chez des enfants présentant une intolérance au glucose que ceux qui sont indemnes [55]. Nous avons pu constater dans notre étude que des patients IG sont devenus diabétiques dans des intervalles plus courts.

Parmi nos patients diabétiques, le sexe féminin est majoritaire. On peut envisager que les femmes sont plus sujettes au diabète du fait d'une insulino-résistance plus importante, régulée notamment par les œstrogènes au moment de la puberté. De plus, la survenue du diabète correspond à l'adolescence où une part d'insulino-résistance est connue. En effet, l'âge moyen de découverte du DH- dans notre étude est de  $14,1 \pm 0,32$  ans et le DH+ 12 ans. Dans la littérature, l'âge moyen de survenue du diabète est

inférieur 12±1 ans pour le garçon et 11±1 ans pour la fille [55]. Les autres facteurs de risque sont également présents. L'insuffisance pancréatique est présente à plus de 90%. La mutation DeltaF508 est également prédominante.

## **C.2. La prise en charge thérapeutique**

### **C.2.1. La diététique**

La prise en charge de l'ensemble des patients présentant un trouble de la régulation glucidique est marquée par la place prépondérante de la diététique. En 2013, pour 89,5% des patients IG, des mesures diététiques ont été mises en place et pour 100% des patients diabétiques.

En effet, les recommandations diététiques sont le premier axe de la prise en charge.

L'objectif énoncé de la consultation avec la diététicienne est d'obtenir une croissance staturale satisfaisante tout en conservant l'équilibre métabolique, ceci dans le respect des besoins individuels, c'est-à-dire maintenir ou augmenter les apports énergétiques en fonction du poids. La maladie, avec notamment la malabsorption digestive et la majoration des besoins lors des exacerbations pulmonaires, justifient une majoration de l'ordre de 120-140% des besoins énergétiques théoriques [56].

Comme pour la population générale, l'alimentation doit être variée et équilibrée mais avec des particularités importantes à prendre en considération: la variabilité de l'appétit, le nombre de repas, les horaires, la texture des aliments souvent modifiée, peu de fruits et légumes verts, peu de graisses d'assaisonnement.

Dans le cadre des troubles glucidiques, il faut concilier un régime adapté au diabète et le régime hypercalorique habituel sans restriction calorique. L'objectif idéal étant de conserver un IMC au cinquantième percentile de l'âge de 2 ans à 20 ans [57,58]. L'activité physique est encouragée pour améliorer la régulation glycémique.

Il est décrit que les patients atteints de mucoviscidose ont une appétence pour le sucré et surtout les aliments à index glycémique élevé lors des collations qui sont alors hyperglucidiques. En effet, dans les différentes consultations diététiques de nos patients en plus des compléments alimentaires, le grignotage de friandises était fréquemment mentionné. Il faudra donc s'attacher à limiter les sucres simples (bonbons, sodas...) en prise isolée et privilégier les collations mixtes. Il y a donc aucune interdiction

alimentaire mais les consommations de ces aliments à forte teneur en glucides doivent être réservées à des moments précis de la journée. A long terme, une éducation thérapeutique précoce devra être envisagée dès le plus jeune âge, afin de connaître les différents produits glucidiques et d'intégrer les glucides à index glycémique élevé au sein d'un repas principal. Selon l'étude de Balzer et al, une alimentation favorisant les produits à faibles index glucidiques semble peu recommandable du fait de la perte de poids et la satiété rapide que ces produits occasionnent et donc une consommation calorique journalière qui décline [59]. Après intégration de ces mesures, le fractionnement des repas avec un intervalle maximal de 4 heures est toujours recommandé pour éviter les pics glycémiques post prandiaux. La prise des compléments nutritionnels doit être maintenue chez les patients qui en ont besoin mais la consommation doit être en fin de repas. Les adaptations du régime doivent correspondre à chaque enfant afin de favoriser son adhésion et de maintenir du plaisir au moment du repas.

Le suivi hygiéno-diététique par une diététicienne spécialisée doit être régulier et indispensable plus d'une fois par an selon le protocole de la SFM. Cependant, on se retrouve confronté au nombre insuffisant de diététiciennes que l'on pallie désormais par un partenariat avec les prestataires de service à domicile. Ce suivi doit au moins être intégré lors d'une consultation médicale avec un temps dédié à la diététique.

Les mesures diététiques pour les patients présentant le diabète de la mucoviscidose sont comparées avec les autres types de diabète dans le tableau suivant.

**Tableau n°10: Comparaison des adaptations de régime selon les différents diabètes d'après O'Riordan [30]**

	<b>Diabète type 1 et 2</b>	<b>Diabète au cours d'une mucoviscidose</b>
Calories	< 100% pour l'âge et le genre, maintenir la croissance	120 à 150% de la prise calorique normale pour l'âge et le sexe
Graisses	30 à 35% de l'énergie totale, limiter les graisse saturées	40% de l'énergie totale, pas de restriction
Sucres rapides	< 10% de l'énergie totale, favoriser le sucre naturel	Pas de restriction, mais adaptée aux glycémies
Sucres lents	50 à 55% de l'énergie totale	45 à 50% de l'énergie totale
Fibres	Encouragé pour effets bénéfiques	À encourager mais cela peut compromettre la prise énergétique
Protéines	10-15% de l'énergie totale à adapter si néphropathie	200% des références nutritionnelles
Sel	< 6 g/j à adapter à la tension artérielle	Augmentation et pas de restriction

### **C.2.2. L'éducation thérapeutique et la surveillance glycémique**

L'éducation thérapeutique constitue elle aussi un axe majeur de la prise en charge afin d'impliquer au maximum les patients dans le suivi et de les autonomiser. Pourtant, elle est indiquée selon le protocole de la SFM uniquement pour les patients diabétiques, ce qui est surprenant étant donné son intérêt pour la compréhension de la nouvelle maladie par le patient. Elle est composée de plusieurs temps : décrire le mécanisme simplifié de l'hyperglycémie, expliquer l'importance de la diététique et la composition des différents ingrédients, l'apprentissage des glycémies capillaires et d'évoquer l'introduction de l'insuline selon l'évolution du profil glucidique.

La surveillance glycémique est fondamentale et se met en place dans le même temps ou en décalé du moment où les patients font des efforts sur le plan diététique. Dans notre étude, elle était effectuée chez 42,9 % des patients IG et pour 84% des DH-. Selon le protocole de la SFM, les contrôles glycémiques ne sont nécessaires chez les IG uniquement dans des indications spécifiques à risque de décompensation comme les exacerbations bronchiques, la corticothérapie générale ou l'alimentation entérale nocturne. Pour les patients diabétiques, les cycles glycémiques guident à la mise en route d'un traitement spécifique lors des situations douteuses. Les glycémies sont effectuées en pré et post-prandiales 2 heures après le repas au minimum 4 fois par jour (3 glycémies pré-prandiales et 1 post-prandiale le soir avant le coucher) au mieux 6 fois par jour pendant 48 heures à 15 jours. Les patients vivent l'auto-surveillance comme une contrainte supplémentaire, il faut donc en faire suffisamment pour que ce soit informatif; mais ne pas en exiger trop quotidiennement, ni trop longtemps de crainte d'être finalement contre-productif. Ces résultats sont transmis soit à la diététicienne qui les communique au médecin référent, soit directement au médecin. En fonction, soit les résultats sont satisfaisants et on peut alléger la surveillance, seulement le week-end par exemple; soit les glycémies sont pathologiques et d'autres mesures doivent être prises après avis spécialisé auprès d'un endocrinologue. Cette situation s'est produite pour la patiente qui présentait une intolérance glucidique. La surveillance glycémique a été difficile à obtenir mais elle était pathologique nécessitant la mise en route de l'insulinothérapie après un avis endocrinologique.

Il est recommandé d'augmenter la surveillance glycémique lors des exacerbations bronchiques, la prescription de corticothérapie générale ou la mise en place d'une alimentation entérale nocturne sur sonde naso-gastrique ou sur gastrostomie. Lors de la pose de gastrostomie et l'initiation de la nutrition, la surveillance glycémique n'est pas

décrite lors des séjours d'hospitalisation de nos patients et les consignes n'apparaissent pas non plus pour l'effectuer à domicile par les prestataires. De la même manière, lors des hospitalisations programmées pour des cures d'antibiotiques, les surveillances glycémiques ne sont pas effectuées systématiquement. On pourrait envisager un dépistage par des cycles glycémiques lors des types de séjours hospitaliers précédemment décrits. Cela permettrait de démasquer un état de « prédiabète » pour ne pas passer à côté d'une pathologie débutante.

### **C.2.3. L'insulinothérapie**

L'insulinothérapie a été initiée après un avis endocrinologique dans seulement deux cas parmi l'ensemble des patients, soit 1,2%: pour une patiente présentant un DH+ et pour une autre avec une IG ayant nécessité une surveillance des glycémies qui s'est révélée pathologique. Pour la première patiente, un schéma basal bolus a été initié d'emblée en avril 2012. Les répercussions étaient: une amélioration de l'HbA1c 6 mois après le début du traitement, passant de 7,9% à 6,6%, une correction de la glycémie à jeun pathologique et une variation d'IMC favorable +0,5 DS en 6 mois. Pour la deuxième patiente, l'insulinothérapie a été débutée en août 2013 et le schéma était plus simple avec une insuline lente uniquement, les glycémies se sont normalisées, nous n'avions pas assez de recul pour évaluer le retentissement clinique.

Selon le Registre Français de la Mucoviscidose en 2012, dans l'effectif total adultes et enfants confondus, le diabète est présent dans 15,8% des cas avec 3,6% de diabète non traité et 12,4% de diabète traité avec insuline. De plus, si on se concentre sur la catégorie 5-9 ans, les patients porteurs de diabète représentent 0,53% de la population totale et 60% des patients diabétiques sont traités par insuline ; pour les 15-19 ans, la proportion de diabétiques est plus élevée soit 14,3% et le traitement par insuline dans 79,8% des cas [1]. Donc la proportion de patients sous insuline en France est bien plus importante que dans notre étude. Toutefois, selon le protocole de la SFM, chez les patients diabétiques les seules indications formelles de mise en route de l'insulinothérapie sont restreintes : une HbA1c élevée, une dégradation respiratoire et nutritionnelle et des cycles glycémiques pathologiques. En dehors de ces situations, l'insulinothérapie est discutée suite aux résultats des cycles glycémiques. Il y a donc un intervalle libre toléré.

Le besoin très faible en insuline chez nos patients suggère la persistance d'une sécrétion endogène d'insuline et cela même pendant la puberté permettant la compensation de l'insulinorésistance physiologique de l'adolescence [22,60]. Chez les patients atteints de

diabète de type 1, les doses requises d'insuline sont en moyenne pour les enfants de 0,66 à 0,8 U/kg/jour, les adolescents au moment de la puberté de 1 à 2 U/kg/jour ; alors que pour les patients mucoviscidosiques diabétiques la quantité est seulement de <0,5 U/kg/jour [60]. Par exemple, pour la patiente IG pour laquelle uniquement une insuline lente a été débutée, une posologie de 0,2 U/kg/jour a été suffisante pour normaliser les glycémies. Pour la patiente présentant un DH+, un schéma basal bolus a été initié avec une posologie de 0,2 U/kg/jour puis adaptation jusqu'à 0,3 U/kg/jour à un an du diagnostic. Autrement dit, les patients mucoviscidosiques ont des besoins en insuline semblables aux besoins en insuline des patients diabétiques de type 1 en période de « lune de miel » [36]. La sensibilité à l'insuline est donc au moins initialement normale et décroît progressivement [61,62]. Au moment de l'adolescence, chez tout individu, ce phénomène est présent en relation avec l'hormone de croissance et les hormones pubertaires [24]. L'insulinorésistance est d'autant plus importante que le statut clinique se dégrade et que l'inflammation s'accroît [63]. En effet, lors d'infections répétées, les différentes cytokines inflammatoires dont le TNF $\alpha$ , les catécholamines et la corticothérapie répétée favorisent l'insulinorésistance [23]. Les patients mucoviscidosiques avec un diabète ont une insulinorésistance de degré variable, mais cette constatation est moins claire chez les patients IG et indemnes de trouble glucidique [23,24,64].

Nos différentes propositions thérapeutiques sont validées par les données de la littérature. L'insulinothérapie paraît incontournable chez les patients DH+ et elle doit être discutée au cas par cas dans les autres situations [36]. En effet, d'autres études suggèrent que le traitement par bolus d'insuline rapide lors des repas doit aussi être initié chez les patients présentant un DH-, mais cette étude incluait seulement des adultes [39]. Le travail de Mozzillo et al, incluant des patients pédiatriques, montre tout de même une efficacité de l'insuline lente une fois par jour chez les patients présentant des troubles précoces de la régulation glucidique [37]. L'insulinothérapie améliore aussi le statut nutritionnel et respiratoire des patients IG avec des posologies faibles comme le montrent Hameed et al, avec l'utilisation d'une insuline lente [65]. Dobson et al, ont montré que l'insuline améliore le statut des patients avec une altération de l'état général prolongée sans trouble glucidique diagnostiqué à l'HGPO mais avec des incursions glycémiques lors de la surveillance [66]. On peut donc envisager que dans les prochaines décennies, l'utilisation de l'insuline sera plus courante dès que l'insulinopénie sera mise en évidence et sans attendre le retentissement clinique. D'autres études ont montré

l'intérêt de traiter par insuline les patients qui ont des glycémies pathologiques juste le temps des décompensations respiratoires et d'augmenter les doses chez les patients déjà traités [21,22].

Dans tous les cas, le traitement débuté doit correspondre à un protocole avec des doses efficaces afin d'améliorer les conditions métaboliques glucidiques et de favoriser l'anabolisme car, dans l'étude de Minicucci et al, le traitement par insuline lente n'a pas prouvé d'efficacité clinique chez les enfants IG. En même temps, la posologie était très faible (0,15 U/kg/jour) [45].

Lors de la mise en place du traitement par insuline, il faut rester vigilant sur le risque d'hypoglycémie car la réponse de contre-régulation par le glucagon est médiocre [36].

Depuis le dernier consensus de l'association américaine du diabète en 2010, la distinction entre les patients diabétiques, avec et sans hyperglycémie, n'est plus nécessaire car la thérapeutique est identique et les effets aussi [5,20,39]. Une classification simplifiée des différents stades permettra peut-être d'améliorer la prise en charge.

Il faut tout de même garder à l'esprit que l'insulinothérapie constitue un fardeau supplémentaire. Ce traitement en injections sous cutanées s'ajoute à des thérapeutiques déjà lourdes. Les injections allongent les soins et peuvent être douloureuses ou ressenties comme telles. Mais ce trouble doit absolument être régularisé avant une éventuelle transplantation pulmonaire afin de minimiser le risque infectieux. Un temps d'acceptation sera nécessaire. Il faudra tout mettre en œuvre pour faciliter l'intégration du diabète dans les soins mais aussi dans la vie du patient. Un certain degré de flexibilité dans les objectifs à atteindre est primordial. Des objectifs personnalisés fixés en terme d'HbA1c et de glycémies pré et post-prandiales, éviter les hypoglycémies qui peuvent être menaçantes et aggraver l'évolution d'une rétinopathie dans un contexte de normalisation brutale des glycémies.

#### **C.2.4. L'avis spécialisé et le suivi en endocrinologie pédiatrique**

On constate dans notre étude que les spécialistes sont de plus en plus sollicités. Selon le protocole de la SFM, au stade d'IG, l'ensemble des mesures est supervisé par le médecin référent de la mucoviscidose de l'enfant et il n'est pas mentionné de faire intervenir d'emblée un endocrinologue, sauf à la demande de l'équipe de soins.

Par contre, pour les patients diabétiques, le document distingue des situations formelles de mise en route du traitement comme une HbA1c > 7%, des cycles glycémiques pathologiques et une dégradation de l'état nutritionnel ou respiratoire. En dehors de ces indications, il faut prendre avis auprès des endocrinologues avant de débiter une insulinothérapie. Le rôle du diabétologue paraît restreint. Les recommandations américaines recommandent une réelle collaboration entre les différentes équipes pour uniformiser les discours énoncés aux patients [36]. L'étude de Rayas et al, le confirme également : la coordination entre le service de pneumologie et d'endocrinologie a permis d'améliorer la mise en place de l'algorithme de dépistage du diabète [52].

Le suivi endocrinologique s'ajoute au suivi multidisciplinaire déjà intensif. Les bénéfices attendus d'une prise en charge optimale sont de retarder l'apparition de complications micro-angiopathiques. Le risque de complications est d'autant plus réel que le diabète évolue depuis longtemps [33]. Dans le même temps, cette consultation de spécialité permet de dépister en plus le retard de croissance et les pathologies de la puberté, l'insuline intervenant dans la régulation directe de l'InsulinGrowthFactor (IGF1) et retentissant sur la croissance [67].

Le suivi biologique des patients comprend la surveillance des glycémies au domicile avec pour objectifs : glycémies pré-prandiales 0,9 g/l à 1,4 g/l (5 mmol/l à 8 mmol/l) ; post-prandiales 0,9 g/l à 1,8 g/l (5 mmol/l à 10 mmol/l) et au coucher de 1,1 g/l à 1,8 g/L (6 à 10 mmol/l) ; et le dosage régulier de l'HbA1c qui s'effectue au minimum tous les 3 mois pour le suivi thérapeutique [53]. C'est ce qui a été effectué après la mise en place de l'insulinothérapie chez la patiente diabétique. Il est important car d'une part, une variation de 1% de l'HbA1c augmente de 30% le risque de complications microvasculaires [41]. D'autre part, l'augmentation de l'HbA1c est associée à une décroissance de la saturation nocturne [68]. De plus, Adler et al, ont démontré que le risque de décès était d'autant plus important que l'HbA1c était supérieure à 6,5% [69].

Le dépistage des micro-angiopathies est comparable aux autres diabètes : un fond d'œil annuel après 5 ans d'évolution, le dépistage de la micro-albuminurie sur 1 miction après 10 ans, un examen des pieds et une épreuve du monofilament annuels et un dépistage de la gastroparésie annuel.

### **C.2.5. La place du traitement antidiabétique oral**

Une autre approche thérapeutique a été proposée dans plusieurs études avec l'usage de traitements antidiabétiques oraux chez des patients adultes essentiellement.

L'efficacité est inférieure à celle de l'insuline en terme de variations de statut nutritionnel et respiratoire [39]. En effet, les sulfamides hypoglycémiant type repaglinide stimulant l'insulinosécrétion ont prouvé une certaine efficacité et ont pour avantage une demi-vie courte de 1 heure limitant le risque d'hypoglycémie mais en comparaison les effets sont moindres [70].

De plus, les antidiabétiques oraux type metformine sont contre-indiqués car d'une part l'insulinorésistance est faible ; d'autre part, ils occasionnent de nombreux effets indésirables: diminution d'appétit associée à des nausées et vomissements, voire des diarrhées et risque d'acidose lactique sévère chez des patients déjà en situation d'hypoxie [21]. Enfin, certains sulfamides hypoglycémiant (sulphonylures) peuvent interférer avec les nouvelles thérapies agissant sur la protéine CFTR [71].

### **C.2.6. L'émergence des nouvelles thérapeutiques**

Enfin, parmi les thérapeutiques, il faut noter le développement de nouvelles molécules comme l'ivacaftor. C'est un traitement spécifique appelé correcteur de fonction du canal CFTR. Cela concerne les patients possédant une mutation G551D soit 4% de la population générale de malades et 3% dans notre population totale. Dans une étude de Bellin et al, après un mois de traitement par ivacaftor, on constate une amélioration de la sécrétion d'insuline de 66% à 178% lors d'une charge orale de glucose et ceci notamment lors de la première phase. Ceci est d'autant plus vrai que les anomalies sont récentes car pour le patient présentant un diabète depuis 16 ans il n'y a pas eu d'amélioration. Cette étude suggère que le canal CFTR joue un rôle central dans la sécrétion d'insuline. Le défaut de régulation glucose-insuline n'est donc pas seulement attribué à la destruction du pancréas endocrine mais aussi à l'inefficacité du pancréas exocrine [72]. Cela explique que les anomalies du métabolisme glucidique débutent précocement si le CFTR anormal intervient [22]. L'idée serait alors de compléter les enfants dès le plus jeune âge lorsque les premières anomalies sont mises en évidence pour retarder la survenue du diabète [72]. Dans notre étude, cinq patients présentaient une mutation G551D mais une seule patiente prenait de l'ivacaftor (Kalideco) et continue actuellement dans le cadre d'un protocole de surveillance d'essai clinique de phase IV. Cette patiente n'a pas eu d'HGPO. Pour le moment, on ne peut conclure sur le retentissement de la fonction endocrine mais des analyses a posteriori seraient intéressantes. Actuellement, d'autres études sont en cours avec l'association ivacaftor-lumacaftor.

La prise en charge thérapeutique du trouble glucidique est donc vouée à évoluer.

## **D. Intérêt des nouveaux outils de dépistage du trouble glucidique**

### **D.1. L'intérêt du dosage à T60 de l'hyperglycémie orale provoquée**

Concernant la prise en charge diagnostique, on a constaté en 2013 que le dosage à T60 est devenu fréquent dans 78,4% des HGPO. Sur les 40 dosages à T60, il y avait déjà plus de patients présentant des anomalies glucidiques que sur l'ensemble des HGPO interprétées à T120 si on prenait les mêmes valeurs d'interprétation de l'ADA pour les 2 temps. En comparant les interprétations à T120 à celles de T60, nous avons 14 cas supplémentaires de troubles glucidiques, c'est-à-dire qu'on aurait diagnostiqué un plus grand nombre de cas de diabète ou d'intolérance glucidique.

Plusieurs études ont montré que les patients atteints de mucoviscidose, quelque soit leur statut glucidique, présentent une différence significative de cinétique de la glycémie avec des excursions glycémiques abruptes en post-prandial immédiat qui se normalisent rapidement. Ce phénomène met en évidence une distinction supplémentaire par rapport aux sujets contrôles indemnes de la mucoviscidose [54].

Dans les modèles animaux, les anomalies de sécrétion d'insuline datent de la période néonatale avant même que l'atteinte du pancréas ne se développe. Une étude, sur le furet présentant la mucoviscidose à la naissance met en exergue que la glycémie de T60 de l'HGPO est pathologique [73]. Cette excursion glucidique à T60 s'explique par une réduction en amplitude de la synthèse d'insuline et un délai du pic d'insuline dans la première phase. L'amplitude du pic est moindre chez les patients avec des troubles glucidiques et ceci même chez les intolérants glucidiques [16,61]. Ce décalage du pic d'insuline existe dès l'âge de 8 ans lors d'une stimulation glucidique tout comme la diminution de l'insulinosécrétion [22]. Cela témoigne d'un défaut d'insulinorégulation. Ces éléments renforcent l'hypothèse qu'il y aurait un défaut intrinsèque de fonction de la cellule beta pancréatique chez les patients mucoviscidosiques [73].

Cette donnée est à prendre en considération d'autant plus que son retentissement est important. En effet, Brodsky et al, ont mis en évidence que la glycémie à T60 est corrélée au VEMS et à l'IMC mais elle n'est pas corrélée à la glycémie de T120. En analyse multivariée, le VEMS reste corrélé à la glycémie à T60 même après ajustement à l'IMC: on note une altération du VEMS de 1% pour 0,1 g/l d'augmentation de la glycémie à T60. Par contre, le T120 reste une valeur pronostic pour les complications microvasculaires

[51]. On peut donc conclure que d'omettre la glycémie à T60 dans l'interprétation de l'HGPO est une erreur.

Pour les patients atteints de mucoviscidose, une glycémie à T60 supérieure à 11,1 mmol/l est pathologique mais une valeur entre 7,8 et 11,1 mmol/l n'est pas non plus normale. Pour le moment, il n'est pas défini de conduite à tenir pour ce contexte particulier mais cela représenterait un intérêt manifeste [74]. Pour les individus sains, une glycémie supérieure à 8,3 mmol/l est corrélée à une augmentation du risque d'athérosclérose des carotides [75]. Le temps T60 de l'HGPO est donc une donnée primordiale pour le diagnostic et la prise en charge.

Du fait de ces constatations, depuis la conférence de consensus nord américain de 2009, une nouvelle catégorie se profile « INDET » ou « indéterminée » qui correspond à une glycémie à jeun et une glycémie à T120 normales mais une excursion glycémique supérieure à 2 g/l soit 11,1 mmol/l entre temps. Cela constituait 5 patients sur 40 soit 12,5% dans notre étude. La signification de ce statut chez les patients mucoviscidosiques est peu connue [36]. Selon Ode et al, chez des patients mucoviscidosiques pré-pubères appartenant à cette catégorie, il existe un risque plus important d'évoluer vers un diabète [55].

## **D.2. La place du holter glycémique**

Les deux holters glycémiques effectués ont mis en évidence des excursions glycémiques au-delà de 11,1 mmol/l en post-prandiales du repas de midi et du soir et à 6 heures mais pas tous les jours en rapport avec des erreurs alimentaires. Ces anomalies n'avaient pas été dépistées par l'HGPO.

Le holter semble plus sensible pour mettre en avant les anomalies glucidiques, notamment les incursions glycémiques post-prandiales précoces T30 et T60. Plusieurs études menées par Dobson et al, et Moreau et al, chez des patients adultes présentant une mucoviscidose ont montré que certains individus reconnus comme non diabétiques selon les critères de l'HGPO ont eu des glycémies élevées supérieures à 11,1 mmol /l lors du monitoring continu du holter [76,77]. Les constatations sont identiques chez les enfants dans l'étude de Franzese et al, avec une concordance faible de 43,7% entre l'HGPO et le holter; et dans celle de Khammar et al, chez des enfants non diabétiques à l'HGPO mais présentant une altération de l'état général inexplicée, la prévalence du

diabète est passée de 11,9% à 50% au vue des résultats du holter glycémique et ceci particulièrement dans la population de moins de 10 ans [10,78]. L'HGPO a donc tendance à sous-estimer les troubles glucidiques.

De plus, Hameed et al, ont montré que lorsque le taux de glucose était supérieur à 7,8 mmol/l durant le holter, il existait une corrélation avec la dégradation de la fonction pulmonaire et du poids quelques années avant le diagnostic de trouble glucidique [79]. Dans l'étude de Leclercq et al, les résultats sont similaires auxquels s'ajoute la colonisation à *P.aeruginosa* [80].

Au vue des études précédentes, la sensibilité de l'HGPO ne semble pas satisfaisante au moins pour les patients présentant une altération de l'état général inexplicée [10]. Dans notre étude, on ne peut pas conclure formellement mais sur les six HGPO effectuées chez les moins de 10 ans présentant une altération de l'état général seulement une était pathologique. On peut envisager avoir sous-estimé des troubles glucidiques. Par exemple, en 2010, une HGPO qui était normale a évolué en 2012, elle était pathologique en faveur d'une IG et en 2013 en faveur d'un DH-. La prise en charge adaptée a été peut-être retardée. Le holter glycémique aurait pu être prescrit et ainsi aider au dépistage précocement.

Cependant, cet examen est récent et il n'y pas de référence qui existe pour déterminer le seuil à partir duquel il faut traiter un patient. De plus, la place du holter pour un dépistage de masse n'est pas claire du fait du coût élevé (en moyenne 60 Euros le capteur pour chaque patient et 1500 Euros l'appareil à l'achat), de la disponibilité rare et de la difficulté d'interprétation. On peut imaginer une indication particulière du holter glycémique notamment à moyen terme après instauration d'une insulinothérapie pour réévaluation de l'efficacité, ou pour le dépistage du diabète avec une HGPO rendue normale chez des enfants âgés de 6 à 10 ans présentant des critères cliniques faisant fortement évoqués des troubles glucidiques .

### **D.3. L'analyse d'un cas particulier**

Parmi les patients de notre étude, nous avons eu une attitude toute particulière pour un patient né en 2007 et pour lequel la première HGPO a été effectuée en 2011 soit à l'âge de 4 ans. Celle-ci était pathologique avec un diagnostic d'IG. Nous avons mis en

place une surveillance glycémique qui s'est révélée normale. En 2013, une nouvelle HGPO a été réalisée normale et un avis spécialisé d'endocrinologue a proposé la réalisation d'un holter glycémique. Deux holters : un premier en février 2013 et l'autre en juillet 2013 ont été réalisés montrant des erreurs diététiques (cf annexe n°3). Toutes ces précautions sont justifiées car dans les différentes études, il y a peu d'informations au sujet des troubles glucidiques chez les très jeunes enfants de moins de 6 ans [22]. Or, il a été démontré qu'une seule HGPO pathologique entre 6 et 9 ans chez un patient atteint de mucoviscidose a un fort risque de progresser plus rapidement vers un diabète, dans les 5 années à venir [55]. Cela est corrélé également avec un déclin de la fonction pulmonaire, un risque de complications microvasculaires plus important et altère la survie. L'attitude de surveillance rapprochée était donc adaptée.

## E. Les limites et perspectives de l'étude

Ce travail est limité principalement du fait de son caractère rétrospectif sur une période de 4 ans. Poursuivre ces travaux sur les années à venir permettrait d'analyser les évolutions des mesures prises et de valider les analyses effectuées pendant cette étude.

Nous nous sommes confrontés au caractère mobile de la population. La population a changé chaque année du fait de découvertes et donc d'initiation de suivi au niveau du CRCM, de départ des patients pour d'autres régions de France, ou le transfert à l'équipe adulte, et enfin les perdus de vue. Cette population est hétérogène tant au niveau de l'étendue de l'âge : allant de la naissance à l'adolescence avec l'interférence de la puberté dans la régulation hormonale globale, qu'au niveau des différents degrés de sévérité de la maladie. De plus, nous avons inclus les patients présentant une CFTRopathie. Dans les années futures, on peut envisager qu'ils constitueront une entité à part entière.

Comme il est reconnu que les anomalies cliniques surviennent quelques années avant le diagnostic de diabète, nous avons analysé les résultats des EFR. Or, seuls les enfants de plus de 5-6 ans ont pu effectuer cet examen du fait de la difficulté de réalisation. L'interprétation est toujours mitigée : soit il s'agit de la capacité pulmonaire réelle du patient, soit cela sous-estime le résultat du fait d'une participation insuffisante par défaut de compréhension des consignes. De plus, nous avons étudié les IMC des patients, or le poids n'a pas été mesuré à chaque fois sur la même balance et la taille est variable d'une toise à l'autre. Donc si le calcul des IMC n'est pas exact, cela se répercute sur les valeurs des DS. Nous souhaitons observer les variations de ces données sur les quatre années de suivi or le rythme des consultations était très variable d'un patient à l'autre la précision d'analyse n'était pas la même pour chacun. De plus, nous aurions voulu mettre en évidence le retentissement des mesures prises au diagnostic et effectuer une analyse avant / après du fait notamment des propriétés de l'insuline déjà décrites. Mais les données de notre travail étaient trop peu nombreuses pour mettre en évidence un résultat significatif.

Les données sont issues de diverses sources et il y a pu avoir des erreurs dans le report des informations. De plus, nous avons récupéré les éléments de la prise en charge dans les données du logiciel Mucodomeos ou dans les courriers des consultations effectuées dans les centres hospitaliers périphériques. Cela implique que les médecins ayant vu ces

enfants aient rempli le dossier de manière très exhaustive pour limiter les manques d'informations.

Les protocoles de référence sont destinés autant aux adultes qu'aux enfants. Or, les caractéristiques métaboliques sont différentes et les traitements proposés ne sont pas forcément idéaux pour les deux populations.

Enfin, on peut envisager de poursuivre ce travail en se concentrant sur d'autres axes en se basant sur le protocole déjà en application. D'une part, il serait intéressant de détailler les caractéristiques des infections respiratoires, les colonisations bactériennes associées, la dépendance aux antibiotiques et les anomalies radiologiques. En effet, selon Widger et al, les anomalies au scanner thoracique progressent plus rapidement chez les patients présentant un diabète que chez les autres sur une période de 2 ans. En parallèle, il n'y a pas de modification des EFR quelque soit les groupes. Le VEMS est donc un marqueur retardé de l'évolution [81]. D'autre part, l'atteinte hépato-gastro-intestinale est également intriquée dans cette pathologie. L'incidence du diabète est plus élevée chez les patients présentant une hépatopathie associée et le risque d'hypoglycémie est majoré. L'étude de la dysfonction hépatique serait également pertinente avec l'analyse du bilan hépatique corrélé aux résultats de l'échographie abdominale, du fibroscanner et de la fibroscopie digestive.

## IV. CONCLUSION

La tendance à l'amélioration des pratiques professionnelles peut s'expliquer par l'approbation des recommandations par l'ensemble du corps médical et para-médical. Une application plus respectueuse du protocole permettrait d'optimiser davantage le dépistage.

Autrement dit, un référentiel permet au praticien d'avoir un outil et un cadre pour sa pratique même si la prise en charge doit tenir compte des spécificités individuelles des patients. Il faut tout de même s'astreindre à respecter les protocoles en vigueur afin d'harmoniser les démarches de soins entre les médecins.

Le diabète est une entité à part entière dans la cohorte de patients atteints de mucoviscidose: c'est un facteur indépendant de mortalité et morbidité. Le dépistage et le diagnostic de l'insuffisance pancréatique endocrine sont donc primordiaux. Le dépistage de l'insuffisance pancréatique exocrine a lieu dès la première année de vie, celle de l'insuffisance endocrine devrait être similaire [22]. Par conséquent, les pédiatres doivent se mobiliser dès l'enfance car la fréquence augmente avec l'âge et le risque à long terme est omniprésent. De plus, on peut imaginer des campagnes de sensibilisation comme dans l'étude de Kern, afin de favoriser le respect du protocole. Ainsi, on pourrait continuer à améliorer le dépistage des troubles glucidiques des patients suivis au CRCM de l'Hôpital des Enfants de Bordeaux mais aussi dans les centres hospitaliers d'Aquitaine [82].

Dans un deuxième temps, une mise à jour des recommandations peut être envisagée en intégrant les données de ce travail. Comme nous l'avons montré précédemment, l'évolution du trouble glucidique n'est pas « linéaire » de la normalité au diabète à travers les différents stades de l'intolérance glucidique. L'HGPO doit donc avoir lieu au minimum chaque année à partir de l'âge de 10 ans et le temps précoce T60 voire T30 et T90 doivent être pris en considération [83]. Pour les patients les plus jeunes, les symptômes précurseurs tels que l'altération inexplicée de l'état général et les infections respiratoires répétées, doivent être traqués à chaque consultation et des critères plus précis devront être déterminés. Ces patients sont vus plus régulièrement et la prise en charge se doit d'être optimale et ceci par l'ensemble des intervenants.

Nous l'avons démontré l'HGPO n'est pas infaillible mais reste pour le moment le test de dépistage reconnu de façon unanime. Afin de pallier à ces imperfections, il ne faut pas hésiter à répéter l'examen, par exemple 4 à 6 semaines après si le diagnostic de diabète est envisagé et 6 mois après si on suspecte une intolérance glucidique ; voire y associer d'emblée d'autres examens comme la surveillance précoce à domicile des glycémies ou le holter glycémique. L'utilisation du holter semble être une méthode de choix à développer et à définir.

Enfin, lors de situations particulières à risque de déséquilibre métabolique comme les décompensations respiratoires infectieuses, les cures de corticothérapie ou lors de la mise en place de nutrition entérale, il faudrait prévoir de manière systématique un dépistage avec des surveillances glycémiques. Par exemple, concernant l'alimentation nocturne, un protocole pourrait être proposé comme ressource pour l'ensemble des soignants hospitaliers mais aussi à domicile : une glycémie en milieu et en fin d'alimentation lors de l'initiation et tous les mois. Ainsi, on dépisterait un diabète « latent ».

Concernant la prise en charge, les règles hygiéno-diététiques constituent le point important qui est facilement modifiable grâce aux efforts par le patient et son entourage. L'insulinothérapie est le traitement de référence et intervient dans un second temps. Cette arme thérapeutique doit être débutée au diagnostic de diabète sans distinction, voire dorénavant plus précocement, dès le retentissement sur l'appareil respiratoire (TDM puis VEMS) et sur la croissance staturo-pondérale, peu importe le statut glucidique. Le schéma thérapeutique le plus adapté reste à définir en fonction du patient. Une telle intensification thérapeutique peut paraître invasive et ajoute un élément supplémentaire au traitement de ces patients qui est déjà conséquent mais l'enjeu reste de maintenir un état de santé satisfaisant de façon pérenne pour améliorer leur qualité de vie à l'âge adulte. L'adhésion du patient et de son entourage est indispensable et l'équipe multidisciplinaire d'éducation thérapeutique à un rôle fondamental à jouer.

Ce travail nous a permis de connaître les pratiques de terrain et permettra de sensibiliser les différents professionnels du CRCM et des centres hospitaliers relais aux recommandations pour la pratique clinique. Ces dernières propositions favoriseront la discussion autour des limites de mise en place des examens, de leur niveau de preuve

parfois peu élevé et de leur approbation par tous. Il s'agit d'une démarche entrant dans le cadre de l'évaluation des pratiques professionnelles. Ce qui constitue un des éléments de la politique de santé actuelle de notre pays.

## V. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Bellis G, Lemonnier L. Registre français de la mucoviscidose. Bilan des données de 2012-2014.
- [2] Adler AI, Shine BSF, Chamnan P, Haworth CS, Bilton D. Genetic Determinants and Epidemiology of Cystic Fibrosis-Related Diabetes: Results from a British cohort of children and adults. *Diabetes Care* 2008;31:1789-94. doi:10.2337/dc08-0466.
- [3] De Blic J, Delacourt C. Pneumologie pédiatrique. Médecine -Sciences Flammarion. 2009.
- [4] Koch C, Cuppens H, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, et al. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:1-12.
- [5] 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 Res Clin Pract* 1999;45:61-73.
- [6] Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, Gauthier L, Jeanneret A, Lavoie A, et al. Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab* 2005;31:221-32.
- [7] The CFTR mutations database The CFTR gene. n.d. [http://www.umd.be/CFTR/W\\_CFTR/gene.html](http://www.umd.be/CFTR/W_CFTR/gene.html).
- [8] Noone PG, Knowles MR. "CFTR-opathies": disease phenotypes associated with cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations. *Respir Res* 2001;2:328.
- [9] Durieu I, Nove Josserand R. La mucoviscidose en 2008. *Rev Médecine Interne* 2008;29:901-7. doi:10.1016/j.revmed.2007.12.020.
- [10] 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] Holter glycémique et dépistage du diabète chez l'enfant atteint de mucoviscidose. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie* 2009;16:1540-6. doi:10.1016/j.arcped.2009.09.007.
- [11] Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr* 2005;146:681-7. doi:10.1016/j.jpeds.2004.12.039.
- [12] Lannig S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 1994;83:849-53.
- [13] Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998;133:10-7.
- [14] 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;28:2141-4.
- [15] 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;151:684-7.
- [16] Tofe 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;152:241-7. doi:10.1530/eje.1.01836.
- [17] Bismuth E, Laborde K, Taupin P, Velho G, Ribault V, Jennane F, et al. Glucose Tolerance and Insulin Secretion, Morbidity, and Death in Patients with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 2008;152:540-5.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2007.09.025.
- [18] Chamnan P, Shine BSF, Haworth CS, Bilton D, Adler AI. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2010;33:311-6. doi:10.2337/dc09-1215.
- [19] Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, Warwick WJ, Barbosa J, Wu SC, et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988;112:373-7.
- [20] Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care* 2009;32:1626-31. doi:10.2337/dc09-0586.

- [21] Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros* 2004;3:209–22. doi:10.1016/j.jcf.2004.08.001.
- [22] Ode KL, Moran A. New insights into cystic fibrosis-related diabetes in children. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:52–8.
- [23] Hardin DS, Leblanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E1022–8.
- [24] Lannig S, Thorsteinsson B, Røder ME, Nerup J, Koch C. Insulin sensitivity and insulin clearance in cystic fibrosis patients with normal and diabetic glucose tolerance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:217–23.
- [25] Blackman SM, Hsu S, Ritter SE, Naughton KM, Wright FA, Drumm ML, et al. A susceptibility gene for type 2 diabetes confers substantial risk for diabetes complicating cystic fibrosis. *Diabetologia* 2009;52:1858–65. doi:10.1007/s00125-009-1436-2.
- [26] Stecenko A. Why hyperglycemia is bad- link between glucose, oxidative stress and inflammation. *Congres Nord Américain de La Mucoviscidose ORLANDO*: 2012.
- [27] Castanet M, Wieliczko M-C. Les complications endocriniennes de la mucoviscidose chez l'enfant. *Arch Pédiatrie* 2012;19:S27–9.
- [28] 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* 2003;26 Suppl 1:S5–20.
- [29] Gregory JW. What are the main research findings during the last 5 years that have changed my clinical practice in diabetes medicine? *Arch Dis Child* 2012;97:436–9. doi:10.1136/adc.2011.300710.
- [30] O'Riordan SM, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A. Management of cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008;9:338–44. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00437.x.
- [31] 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;162:891–5.
- [32] Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, Johnson J, Holliman R, Baines DL, et al. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc* 2007;6:101–9. doi:10.1016/j.jcf.2006.03.009.
- [33] Konrad K, Thon A, Fritsch M, Frohlich-Reiterer E, Lilienthal E, Wudy SA, et al. Comparison of Cystic Fibrosis-Related Diabetes With Type 1 Diabetes Based on a German/Austrian Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2013;36:879–86. doi:10.2337/dc12-0807.
- [34] Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H, Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc* 2005;4:7–26. doi:10.1016/j.jcf.2004.12.002.
- [35] Middleton PG, Wagenaar M, Matson AG, Craig ME, Holmes-Walker DJ, Katz T, et al. Australian standards of care for cystic fibrosis-related diabetes. *Respirol Carlton Vic* 2014;19:185–92. doi:10.1111/resp.12227.
- [36] 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;33:2697–708. doi:10.2337/dc10-1768.
- [37] Mozzillo E, Franzese A, Valerio G, Sepe A, De Simone I, Mazzarella G, et al. One-year glargine treatment can improve the course of lung disease in children and adolescents with cystic fibrosis and early glucose derangements. *Pediatr Diabetes* 2009;10:162–7. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00451.x.
- [38] Mohan K, Israel KL, Miller H, Grainger R, Ledson MJ, Walshaw MJ. Long-term effect of insulin treatment in cystic fibrosis-related diabetes. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2008;76:181–6. doi:10.1159/000110206.
- [39] Moran A, Pekow P, Grover P, Zorn M, Slovis B, Pilewski J, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes Care* 2009;32:1783–8. doi:10.2337/dc09-0585.
- [40] Yung B, Landers A, Mathalone B, Gyi KM, Hodson ME. Diabetic retinopathy in adult patients with cystic fibrosis-related diabetes. *Respir Med* 1998;92:871–2.

- [41] Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, Grover T, Walk D, Milla C, et al. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1056–61.
- [42] Van den Berg JMW, Morton AM, Kok SW, Pijl H, Conway SP, Heijerman HGM. Microvascular complications in patients with cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc* 2008;7:515–9. doi:10.1016/j.jcf.2008.05.008.
- [43] O’Riordan SMP, Dattani MT, Hindmarsh PC. Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Childhood. *Horm Res Paediatr* 2010;73:15–24. doi:10.1159/000271912.
- [44] ANAES. Conférence de consensus Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. 2002.
- [45] Minicucci L, Haupt M, Casciaro R, De Alessandri A, Bagnasco F, Lucidi V, et al. Slow-release insulin in cystic fibrosis patients with glucose intolerance: a randomized clinical trial. *Pediatr Diabetes* 2012;13:197–202. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00810.x.
- [46] Haesebaert J, Bourdy S, Perceval M, Chabloz C, Nove-Josserand R, Reix P, et al. [Screening and management of glucose metabolism disorders in cystic fibrosis patients. Practices survey in 4 French reference centers] Dépistage et prise en charge des troubles du métabolisme glucidique chez les patients atteints de mucoviscidose. Etude de pratiques au sein du Réseau EMERA. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie* 2009;16:1435–42. doi:10.1016/j.arcped.2009.07.025.
- [47] Lannig S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ* 1995;311:655–9.
- [48] 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;156:613–7. doi:10.1016/j.jpeds.2009.10.019.
- [49] Scheuing N, Holl RW, Dockter G, Fink K, Junge S, Naehrlich L, et al. Diabetes in Cystic Fibrosis: Multicenter Screening Results Based on Current Guidelines. *PLoS ONE* 2013;8:e81545. doi:10.1371/journal.pone.0081545.
- [50] Mucoviscidose Protocole de diagnostic et de soins pour une maladie rare. HAS; 2006.
- [51] 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;34:292–5. doi:10.2337/dc10-1604.
- [52] Rayas MS, Willey-Courand DB, Lynch JL, Guajardo JR. Improved screening for cystic fibrosis-related diabetes by an integrated care team using an algorithm. *Pediatr Pulmonol* 2014. doi:10.1002/ppul.22988.
- [53] Mosnier-Pudar H. [Question 4. What diagnostic and therapeutic strategies in glucose metabolism disorders in the course of cystic fibrosis? Diabetes and cystic fibrosis: physiopathology and diagnostic criteria for glucose metabolism disorders] Quelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques des troubles du métabolisme glucidique au cours de la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie* 2003;10 Suppl 3:462s – 468s.
- [54] Godbout A, Hammana I, Potvin S, Mainville D, Rakel A, Berthiaume Y, et al. No relationship between mean plasma glucose and glycated haemoglobin in patients with cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Metab* 2008;34:568–73. doi:10.1016/j.diabet.2008.05.010.
- [55] Ode KL, Frohnert B, Laguna T, Phillips J, Holme B, Regelman W, et al. Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes* 2010;11:487–92. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00632.x.
- [56] Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 2009;155:S73–93. doi:10.1016/j.jpeds.2009.09.001.
- [57] Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review. *J Am Diet Assoc* 2008;108:832–9. doi:10.1016/j.jada.2008.02.020.
- [58] Noronha RM de, Calliari LEP, Damaceno N, Muramatu LH, Monte O. Update on diagnosis and monitoring of cystic fibrosis-related diabetes mellitus (CFRD). *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011;55:613–21.

- [59] Balzer BWR, Graham CL, Craig ME, Selvadurai H, Donaghue KC, Brand-Miller JC, et al. Low Glycaemic Index Dietary Interventions in Youth with Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Discussion of the Clinical Implications. *Nutrients* 2012;4:286–96. doi:10.3390/nu4040286.
- [60] Sunni M, Bellin MD, Moran A. Exogenous insulin requirements do not differ between youth and adults with cystic fibrosis related diabetes: Exogenous insulin requirements in CFRD. *Pediatr Diabetes* 2013;14:295–8. doi:10.1111/pedi.12014.
- [61] 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;19:221–6.
- [62] Elder DA, Wooldridge JL, Dolan LM, D'Alessio DA. Glucose Tolerance, Insulin Secretion, and Insulin Sensitivity in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis and No Prior History of Diabetes. *J Pediatr* 2007;151:653–8. doi:10.1016/j.jpeds.2007.05.012.
- [63] Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbough S, Seilheimer DK. Insulin resistance is associated with decreased clinical status in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997;130:948–56.
- [64] Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, Kahn BB, Smith SA, Adams KS, et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes* 1994;43:1020–6.
- [65] Hameed S, Morton JR, Field PI, Belessis Y, Yoong T, Katz T, et al. Once daily insulin detemir in cystic fibrosis with insulin deficiency. *Arch Dis Child* 2012;97:464–7. doi:10.1136/adc.2010.204636.
- [66] Dobson L, Hattersley AT, Tiley S, Elworthy S, Oades PJ, Sheldon CD. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Arch Dis Child* 2002;87:430–1.
- [67] Laursen EM, Juul A, Lanng S, Høiby N, Koch C, Müller J, et al. Diminished concentrations of insulin-like growth factor I in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1995;72:494–7.
- [68] Suratwala D, Chan JSH, Kelly A, Meltzer LJ, Gallagher PR, Traylor J, et al. Nocturnal saturation and glucose tolerance in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2011;66:574–8. doi:10.1136/thx.2010.142141.
- [69] Adler AI, Shine B, Haworth C, Leelarathna L, Bilton D. Hyperglycemia and death in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1577–8. doi:10.2337/dc10-2289.
- [70] Moran A, Phillips J, Milla C. Insulin and glucose excursion following premeal insulin lispro or repaglinide in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1706–10.
- [71] Schultz BD, DeRoos AD, Venglarik CJ, Singh AK, Frizzell RA, Bridges RJ. Glibenclamide blockade of CFTR chloride channels. *Am J Physiol* 1996;271:L192–200.
- [72] Bellin MD, Laguna T, Leschyshyn J, Regelman W, Dunitz J, Billings J, et al. Insulin secretion improves in cystic fibrosis following ivacaftor correction of CFTR: a small pilot study: Insulin secretion following CFTR correction. *Pediatr Diabetes* 2013;14:417–21. doi:10.1111/pedi.12026.
- [73] Olivier AK, Yi Y, Sun X, Sui H, Liang B, Hu S, et al. Abnormal endocrine pancreas function at birth in cystic fibrosis ferrets. *J Clin Invest* 2012;122:3755–68. doi:10.1172/JCI60610.
- [74] Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc* 2013;12:318–31. doi:10.1016/j.jcf.2013.02.008.
- [75] Succurro E, Marini MA, Arturi F, Grembiale A, Lugarà M, Andreozzi F, et al. Elevated one-hour post-load plasma glucose levels identifies subjects with normal glucose tolerance but early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009;207:245–9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.006.
- [76] Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med* 2004;21:691–6.
- [77] Moreau F, Weiller MA, Rosner V, Weiss L, Hasselmann M, Pinget M, et al. Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis patients according to the glucose tolerance. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Métabolisme* 2008;40:502–6. doi:10.1055/s-2008-1062723.
- [78] 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 JPEM* 2008;21:109–16.
- [79] 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;33:221–6. doi:10.2337/dc09-1492.

- [80] 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;13:478–84. doi:10.1016/j.jcf.2013.11.005.
- [81] Widger J, Ranganathan S, Robinson PJ. Progression of structural lung disease on CT scans in children with cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc* 2013;12:216–21. doi:10.1016/j.jcf.2012.09.005.
- [82] Kern AS, Prestridge AL. Improving screening for cystic fibrosis-related diabetes at a pediatric cystic fibrosis program. *Pediatrics* 2013;132:e512–8. doi:10.1542/peds.2012-4029.
- [83] 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:iii – iv, 1–179. doi:10.3310/hta16240.

## **VI. ANNEXES**

Annexe 1 : Dépistage et diagnostic du diabète chez les patients porteurs de la mucoviscidose

Annexe 2 : Prise en charge et traitement du diabète dans la mucoviscidose

Annexe 3 : Exemples de holter glycémique

## Annexe n°1

### Dépistage et diagnostic du diabète chez les patients porteurs de la mucoviscidose

Groupe de travail Diabète de la Société Française de la Mucoviscidose  
Janvier 2010

La prévalence du diabète chez les patients atteints de la mucoviscidose augmente très régulièrement avec l'âge: de 9% entre 5 ans et 9 ans, la fréquence atteint 26% entre 10 et 19 ans, 35% entre 20 et 30 ans et 43% au-delà. Le risque est associé à l'insuffisance pancréatique exocrine (et aux génotypes correspondants). Globalement l'évolution n'est pas « linéaire », de la normalité au diabète à travers les différents stades de l'intolérance glucidique.

En 1998, les anomalies de la tolérance glucidique ont été classées en quatre stades selon la réponse à l'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) par l'American Diabetes Association.

#### CRITERES DES ANOMALIES DE LA TOLÉRANCE GLUCIDIQUE

	Glycémie à jeun	Glycémie à 2h
Normale	<1,1 g/l ou 6,1 mmol/l	<1,4 g/l ou 7,8 mmol/l
Intolérance au glucose	<1,26 g/l ou 7 mmol/l	≥1,4 g/l ou 7,8 mmol/l <2 g/l ou 11,1 mmol/l
Diabète sans hyperglycémie à jeun	<1,1 g/l ou 6,1 mmol/l	≥2 g/l ou 11,1 mmol/l
Diabète avec hyperglycémie à jeun	≥1,26 g/l ou 7 mmol/l	≥ 2 g/l ou 11,1 mmol/l

#### Test diagnostique :

L'HGPO est le test de référence pour le dépistage du diabète à réaliser en état clinique stable : prise de 1,75 g/kg de glucose dans 300 ml d'eau (maximum 75 g) avec mesure des glycémies à T0 à T120 (à jeun de la veille, repos strict pendant la durée du test).

La glycémie aléatoire et l'hémoglobine glyquée ne sont pas utilisées pour le dépistage (mais pour la surveillance glycémique avérée).

Le holter glycémique est probablement intéressant mais il n'est toujours pas disponible en pratique courante et sa place dans le diagnostic reste à évaluer.

#### Organisation du dépistage :

1- Le dépistage doit être systématique tous les 2 ans à partir de l'âge de 10 ans, annuel à partir de 16 ans.

2- Quelque soit l'âge, il doit être réalisé en cas de :

- a) cassure de la courbe staturo-pondérale
- b) perte de poids inexpliquée des mesures thérapeutiques adaptées
- c) dégradation inexpliquée de l'état respiratoire ou apparition d'une dépendance vis-à-vis des antibiotiques
- d) polyurie-polydipsie

## Annexe n°2 :

### Prise en charge et traitement du diabète dans la mucoviscidose Groupe de travail Diabète de la Société Française de la Mucoviscidose Janvier 2012

Ce référentiel a été établi à partir d'un questionnaire delphi. Il concerne la prise en charge des patients porteurs de la mucoviscidose en état clinique stable et présentant des anomalies du métabolisme glucidique sur l'HGPO de dépistage systématique.

#### HGPO DE TYPE INTOLÉRANCE GLUCIDIQUE

Pour ces patients, la prise en charge repose sur 2 mesures principales :

- La diététique : augmentation de la fréquence des consultations avec la diététicienne plus de 1 fois par an pour adapter les mesures diététiques suivantes :
  - limiter les sucres simples en prise isolée;
  - privilégier les collations mixtes;
  - maintenir ou augmenter les apports énergétiques en fonction du poids.
- L'encouragement et le renouvellement de l'incitation à l'activité physique.

La consultation avec le médecin diabétologue n'est pas systématique à ce stade, elle se fera en fonction de la décision du médecin référent du patient.

Les glycémies à domicile ne seront contrôlées uniquement dans certaines conditions cliniques :

- exacerbation bronchique
- corticothérapie générale
- alimentation entérale nocturne

Ces contrôles seront réalisés à domicile pendant 48 heures avec contrôle systématique avant et deux heures après chaque repas.

#### HGPO DE TYPE DIABÉTIQUE

##### 1-La décision traitement

La prise en charge diététique sera adaptée selon les mêmes modalités que dans la situation précédente avec l'instauration d'une éducation thérapeutique formalisée, si possible, chez tous les patients.

L'HGPO sera recontrôlée à 1 an si le patient n'est pas traité.

La décision de mise en route d'un traitement spécifique sera guidée par les mesures suivantes :

- réalisation de cycle glycémique à domicile avec les contrôles en pré et post-prandiaux matin, midi et soir pendant 48 heures ou holter glycémique chez les centres qui en disposent.
- contrôle de l'hémoglobine glyquée 4 fois par an.

La mise en route du traitement apparaît formelle dans les situations suivantes quel que soit l'âge du patient :

- hémoglobine glyquée >7%
- cycle glycémique pathologique
- dégradation nutritionnelle
- dégradation respiratoire

En dehors de ces situations chaque cas sera discuté avec le médecin référent endocrinologue diabétologue.

## 2-Le traitement

Il est variable en fonction de l'âge du patient :

- En situation pédiatrique, il n'a pas été possible de dégager de consensus sur l'utilisation des antidiabétiques oraux ou de l'insuline, ni sur un schéma d'insulinothérapie. Des enquêtes complémentaires sont à prévoir avant de proposer un schéma de traitement consensuel.

- Chez les patients adultes en état clinique stable, la tendance est plutôt de débiter un traitement par antidiabétiques oraux sans qu'il n'y ait de réel consensus sur cette attitude. Par contre, le traitement sera modifié pour l'insuline en cas de dégradation nutritionnelle ou respiratoire, ou de majoration de l'hémoglobine glyquée. Le schéma insulinique est proposé d'abord par des bolus au repas puis adapté en fonction de la surveillance clinique et biologique et de l'avis du référent diabétologue.

## 3- La surveillance

Elle concerne tous les patients avec :

- une consultation spécialisée annuelle avec le diabétologue ou en fonction de l'équilibre du diabète pour les adultes, semestrielle pour les enfants ;

- un fond d'œil annuel ;

- une microalbuminurie annuelle.

Il n'y a pas d'indication de recherche systématique des macroangiopathies pour les adultes sauf en cas de facteurs de risque associés.

## Annexe n°3

Nous avons récupéré les données des holters glycémiques représentées ci-dessous. Ce sont les deux holters effectués chez le même patient.



### Superposition des tracés quotidiens

12-02 - 18-02-2013

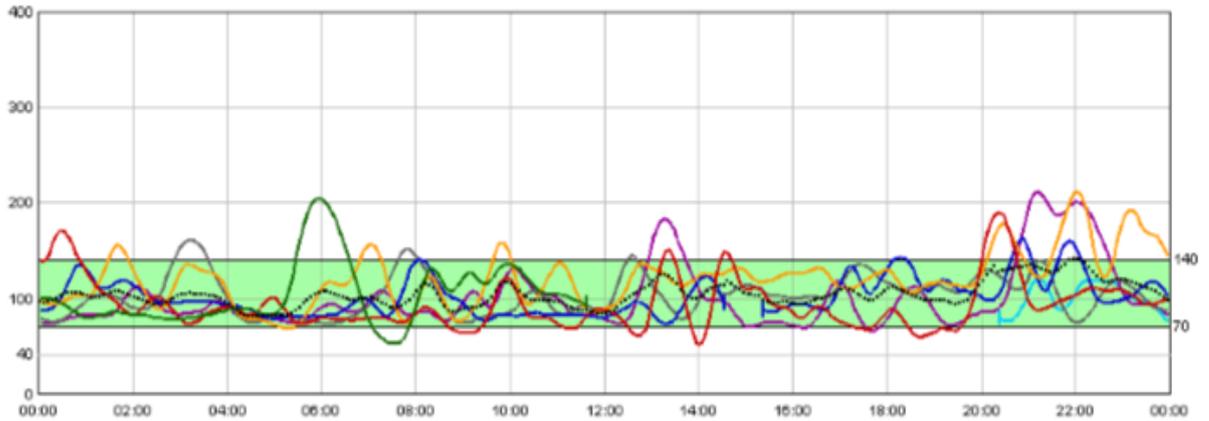
(7 jours)

Enregistreur iPro2 de Medtronic

#3042883

#### Données du capteur (mg/dl)

mar. 12-02   mer. 13-02   jeu. 14-02   ven. 15-02   sam. 16-02   dim. 17-02   lun. 18-02   Moyenne



### Superposition des tracés quotidiens

02-07 - 07-07-2013

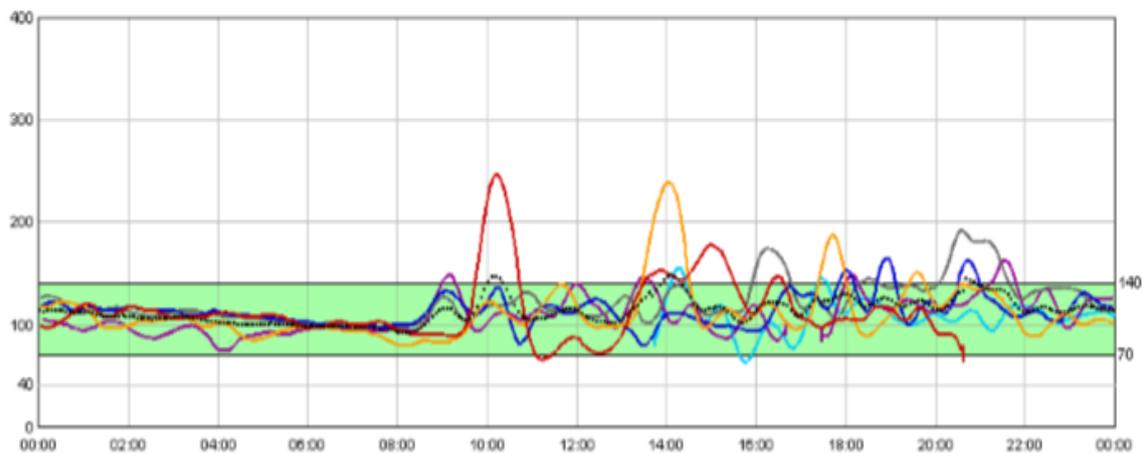
(6 jours)

Enregistreur iPro2 de Medtronic

#3027627

#### Données du capteur (mg/dl)

mar. 02-07   mer. 03-07   jeu. 04-07   ven. 05-07   sam. 06-07   dim. 07-07   Moyenne



## VII. SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ces éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses: que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

## Résumé

L'optimisation de la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose a permis un allongement de l'espérance de vie. En parallèle, une augmentation des manifestations secondaires apparaît, au premier rang desquelles se situent les anomalies glucidiques dont l'examen de dépistage de référence est l'hyperglycémie provoquée orale (HGPO). Un protocole de dépistage et de prise en charge du diabète chez les patients atteints de mucoviscidose a été mis en place par la Société Française de la Mucoviscidose en 2010.

**Objectifs :** L'objectif principal était d'évaluer les pratiques professionnelles de dépistage des troubles métaboliques glucidiques chez les patients suivis au Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) de l'Hôpital des Enfants de Bordeaux du 1<sup>er</sup> Janvier 2010 au 31 Décembre 2013. Les objectifs secondaires étaient de décrire la prise en charge des patients suite au diagnostic d'anomalie glucidique et de mettre en évidence les nouvelles pratiques d'aide au diagnostic.

**Matériels et Méthodes :** Les patients inclus étaient ceux nés en 1995 et au-delà. Le référentiel préconisait de réaliser une HGPO annuelle si l'âge était supérieur à 10 ans ou en fonction d'une altération inexpliquée de l'état général. Puis, selon le statut glucidique diagnostiqué : soit une intolérance au glucose (IG), soit un diabète avec hyperglycémie à jeun (DH+) ou sans hyperglycémie à jeun (DH-), une prise en charge en découlait.

**Résultats :** Sur une population totale de 165 enfants, la proportion effectuée d'HGPO était de 28,7%. La proportion effectuée d'HGPO chez les patients de plus de 10 ans représentait 68,2% des HGPO attendues. Les troubles glucidiques étaient présents dans 37,7% des cas avec 28,3% d'IG, 8,8% de DH- et 0,6% de DH+. Chez les patients de moins de 10 ans, le nombre effectué d'HGPO pour une altération de l'état général correspondait à 1,8% de la population et le nombre d'HGPO manquantes dans ce même groupe était de 13,8%. La prévalence dans la population totale des patients IG était de 11% et celle des patients DH- de 2,9%. Un seul cas de DH+ a été diagnostiqué sur les 4 années de suivi. Des mesures diététiques adaptées ont été proposées chez 80,4% des patients IG et 93,3% des patients avec DH-. Une surveillance glycémique a été préconisée chez 42,9% des patients avec IG et 84% des patients avec DH-. L'insuline a été initiée seulement chez 2 patients pendant le suivi. L'analyse détaillée par année a permis de mettre en évidence que les pratiques de dépistage et de prise en charge se perfectionnaient.

**Conclusion :** La tendance à l'amélioration des pratiques professionnelles peut s'expliquer par l'appropriation des recommandations par le corps médical. Une application plus respectueuse du protocole permettrait d'optimiser davantage le dépistage. On pourrait envisager dans un second temps une adaptation du protocole de dépistage avec les nouveaux outils disponibles (analyse au temps T60 de l'HGPO et holter glycémique) facilitant le diagnostic des troubles du métabolisme glucidique dans des situations complexes.

**Mots-clés :** mucoviscidose, HyperGlycémie Provoquée Orale, dépistage, diabète, enfants