



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Lorraine THOMESSE

le 15 octobre 2014

Troubles de la tolérance glucidique dans la population pédiatrique atteinte de mucoviscidose et suivie au CHU de NANCY : étude transversale sur les enfants concernés en 2013.

Examineurs de la thèse :

M. Bruno LEHEUP	Professeur	Président de thèse
M. Bruno GUERCI	Professeur	Juge
M. Cyril SCHWEITZER	Professeur	Juge
Mme Jocelyne DERELLE	Docteur	Juge
Mme Carole LEGAGNEUR	Docteur	Directeur de thèse

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Lorraine THOMESSE

le 15 octobre 2014

**Troubles de la tolérance glucidique dans la population pédiatrique
atteinte de mucoviscidose et suivie au CHU de NANCY : étude
transversale sur les enfants concernés en 2013.**

Examineurs de la thèse :

M. Bruno LEHEUP	Professeur	Président de thèse
M. Bruno GUERCI	Professeur	Juge
M. Cyril SCHWEITZER	Professeur	Juge
Mme Jocelyne DERELLE	Docteur	Juge
Mme Carole LEGAGNEUR	Docteur	Directeur de thèse

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice-Doyen « Formation permanente » : Professeur Hervé VESPIGNANI
Vice-Doyen « Vie étudiante » : M. Pierre-Olivier BRICE

Assesseurs

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO
• « <i>Gestion DU – DIU</i> »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
- Plan campus :	Professeur Bruno LEHEUP
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Laurent BRESLER
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Christophe NEMOS
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Docteur Stéphane ZUILY
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Réingénierie professions paramédicales :	Mme la Professeure Annick BARBAUD

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -

François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de

LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone

GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre

LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU -

Michel MERLE

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT -

Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON –

François PLENAT - Jean-Marie POLU Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine

RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD

Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude

SIMON

Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX -

Hubert UFFHOLTZ Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF
Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Jacques POUREL
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER (*jusqu'au 1^{er} novembre*) – Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas

JAY (à partir du 1^{er} novembre)

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (pharmacien)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC (jusqu'au 1^{er} novembre) – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE
2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)
Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)
Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)
2^{ème} sous-section : (Physiologie)
Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA
3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)
Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET
2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))
Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)
3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)
Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN – Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)
2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)
Docteure Isabelle THAON
3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)
Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))
Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)
2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))
Docteure Lina BOLOTINE
4^{ème} sous-section : (Génétique)
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)
Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)
Docteure Anne-Christine RAT
3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)
Docteur Fabrice VANHUYSE
4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)
Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire*)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

À notre Président,

Monsieur le Professeur Bruno LEHEUP

Professeur de Génétique

Officier de l'ordre des palmes académiques

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre confiance et votre partage d'expériences au cours de nos années d'internat.

Votre rigueur nous a fourni un modèle de travail qui nous guidera dans notre pratique professionnelle.

Nous vous exprimons ici notre reconnaissance et notre profond respect.

À notre juge,

Monsieur le Professeur Bruno GUERCI

Professeur d'Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger notre travail.

Nous gardons un excellent souvenir de notre semestre d'interne dans votre service et nous vous remercions de la qualité de votre enseignement.

Veuillez recevoir ici l'expression de notre profond respect.

À notre juge,

Monsieur le Professeur Cyril SCHWEITZER

Professeur de Pédiatrie

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger notre travail.

Nous avons pu compter sur votre aide pour mener à bien notre projet professionnel à venir.

Nous vous sommes très reconnaissant de l'intérêt que vous nous avez porté.

Nous vous exprimons ici notre gratitude et notre respect.

À notre juge,

Madame le Docteur Jocelyne DERELLE

Docteur en Pédiatrie

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger notre travail.

Vous nous avez témoigné votre confiance en nous autorisant à travailler sur un sujet qui vous est cher.

Nous vous remercions de l'enthousiasme que vous avez témoigné à l'annonce du sujet de notre travail.

Veillez recevoir ici, l'expression de notre profond respect.

À notre juge,

Madame le Docteur Carole LEGAGNEUR

Docteur en Pédiatrie

Vous nous avez fait le plaisir d'accepter de juger notre travail et d'en assurer la direction.

Nous gardons un excellent souvenir de l'élaboration de ce travail ainsi que de nos deux semestres d'internat passés à vos côtés.

Nous espérons pouvoir continuer à apprendre la diabétologie pédiatrique à vos côtés.

Veuillez trouver l'expression de notre sincère gratitude pour votre disponibilité et votre bienveillance.

À toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail :

Madame le Docteur JELLIMANN, pour avoir eu la gentillesse de relire ce travail et pour ses précieux conseils.

Madame HOSSEINI Kossar pour l'analyse statistique.

Le service des archives de l'hôpital d'enfants pour leur disponibilité.

À toute l'équipe d'endocrinologie de l'hôpital d'enfants :

Les Docteurs LEBON-LABICH, PICARD et AUGER pour m'avoir fait partager leurs connaissances au cours des consultations d'endocrinologie pédiatrique et m'avoir fait apprécier cette spécialité.

À toutes les personnes rencontrées au cours de mon internat qui m'ont transmis leurs connaissances ainsi que leur expérience et qui m'ont conforté dans l'idée d'être pédiatre :

A l'ensemble des Professeurs, Praticiens Hospitaliers, Chefs de Clinique, Assistants, Internes et équipes para-médicales.

Au Docteur Doubovy, mon médecin de famille.

Vous avez contribué au choix de mon orientation. Merci pour la gentillesse et la simplicité dont vous faites preuve à chaque consultation.

A tous mes co-internes avec qui j'ai pris plaisir à travailler :

Laëtitia, Emmeline, Sébastien, Kaci, Delphine, Julie, Cristina, Claire L, Claire B, Laurianne, Anne, Soizic, Raphaëlle, Laurence, Mathilde, Nafissa, Mélanie, Claire S, Elise et un souvenir spécial pour le semestre en oncologie avec Anne-Charlotte ainsi que celui au secteur 3 avec Aris.

À mes parents,

Vous m'avez transmis le sens du travail et de l'effort. Merci de m'avoir donné les moyens de faire ces études et d'avoir toujours été présents dans les moments de doute.

À Pauline, ma grande-sœur,

A ce lien si fort qui nous unit, à l'oreille bienveillante que tu me prêtes chaque jour, mon tchou.

À Sybille et Thomas,

Je puise beaucoup d'énergie dans les moments partagés avec vous.

À mes grand-mères Marie-Louise et Simone,

Au plaisir de se raconter nos vies, à votre souci constant de me voir réussir.

À mes grands-pères et à mon arrière-grand-mère disparus,

Vous m'accompagnez encore chaque jour.

À Martine, Gérard et Benoît,

Vous n'avez jamais manqué de me témoigner votre soutien les jours d'examen, ces petits mots envoyés ont toujours été précieux.

À Jean-Pierre et Marie-Claude,

Merci de m'avoir gentiment proposé votre aide pour la recherche bibliographique.

À Véronique, Bernard, François, Laura, Camille, Anthony, Bruno, Andrée et Claudine,

Au plaisir de faire presque partie de votre grande famille.

À Clarisse, David, Laurianne, Matthieu, Anne-Laure L, Jean-Baptiste, Anne-Laure M, Thibaut, Martin, Anne-Lise, Solène, Léa, Saïd, Mickaël, Dan, Antoine, Julie, Pauline et Matthias,

Aux amis fidèles, ceux de toutes les aventures, et des meilleurs souvenirs. J'espère pouvoir continuer la route à vos côtés.

À Alexiane et Camille, Philippe et Perrine, Ludivine et Rémi,

À tous les bons moments partagés ensemble.

À Thomas,

Au bonheur de partager ta vie.

SERMENT

« **A**u 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 ses 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 les 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 sont 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 ».

Table des matières

Abréviations	18
Introduction.....	20
1. Matériel et Méthode	36
1.1. Type d'étude et population.....	36
1.2. Modalités du recueil.....	37
1.3. Variables recueillies.....	38
1.3.1. Caractéristiques générales	38
1.3.2. Troubles de la glycorégulation	38
1.3.3. Atteintes extra-pulmonaires	39
1.3.4. Caractéristiques respiratoires	39
1.3.5. Caractéristiques microbiologiques	39
1.3.6. Caractéristiques nutritionnelles	40
1.4. Analyse statistique	40
2. Résultats	41
2.1. Caractéristiques des patients diabétiques et intolérants au glucose	41
2.2. Comparaison générale des 3 groupes selon leur tolérance glucidique	45
2.3. Atteintes extra-pulmonaires de la mucoviscidose	47
2.4. Caractéristiques respiratoires	48
2.5. Caractéristiques microbiologiques.....	51
2.6. Caractéristiques nutritionnelles et staturales	53
2.6.1. Données auxologiques	53
2.6.2. Données diététiques	57
2.7. Effets de l'insulinothérapie	57
3. Discussion	59
3.1. Epidémiologie de la cohorte de diabétiques.....	59
3.2. Antécédents familiaux de diabète selon la tolérance glucidique	59
3.3. Génotype et insuffisance pancréatique exocrine selon la tolérance glucidique	60
3.4. Type de nutrition selon la tolérance glucidique	60
3.5. Etat respiratoire, nutritionnel et statural selon la tolérance glucidique.....	61
3.6. Statut microbiologique selon la tolérance glucidique.....	62
3.7. Effet de l'insulinothérapie sur les fonctions respiratoire et nutritionnelle.....	63
3.8. Fluctuations de la tolérance glucidique.....	64
3.9. Intérêt de la mesure continue du glucose.....	65
3.10. Intérêt de l'initiation d'un traitement en phase pré-diabétique	65

3.11. Limites de l'étude	66
Conclusion	67
Bibliographie.....	68
Annexes	72
Résumé	74

Abréviations

Abnl CGM : *Abnormal Continuous Glucose Monitoring* : Monitoring Continu du Glucose anormal

ABPA : Aspergillose Broncho Pulmonaire Allergique

ADA : *American Diabetes Association*

ADO : Anti Diabétique Oral

CFRD : *Cystic Fibrosis Related Diabetes* : Diabète secondaire à la mucoviscidose

CFRD FH - : *Cystic Fibrosis Related Diabetes without Fasting Hyperglycemia* : Diabète sans Hyperglycémie à jeun

CFRD FH + : *Cystic Fibrosis Related Diabetes with Fasting Hyperglycemia* : Diabète avec Hyperglycémie à jeun

CFTR : *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*

CGM : *Continuous Glucose Monitoring* : Mesure Continue du Glucose

CNO : Complément Nutritionnel Oral

CRCM : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

CVF : Capacité Vitale Forcée

DM : *Diabetes Mellitus* : Diabète Sucré

DPP-IV : Protease Dipeptidyl Peptidase IV

DS : Déviation Standard

DT2 : Diabète de type 2

ECBC : Examen Cytobactériologique des Crachats

EFR : Epreuve Fonctionnelle Respiratoire

g : gramme

GLP-1 : *Glucagon Like Peptide 1*

H : Heure

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HGPO : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale

HLA : *Human Leukocyte Antigen*

IgE : Immunoglobine E

IGT : *Impaired Glucose Tolerance* : Intolérance au Glucose

IMC : Indice de Masse Corporelle

INDET : *Indeterminate Glycemia* : trouble indéterminé de la glycémie

ISPAD : *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*

IV : Intra Veineux

Kg : Kilogramme

L : Litre

LCI : *Lung Clearance Index* : Index de Clairance Pulmonaire

NEDC : Nutrition Entérale à Débit Continu

NGT : *Normal Glucose Tolerance* : Tolérance Glucidique Normale

NPH : *Neutral Protamine Hagedorn*

SAMR : *Staphylocoque Aureus Meticilline Résistant*

TCF7L2 : *Transcription Factor 7-like 2*

TNF : *Tumor Necrosis Factor*

VEMS : Volume Forcé Maximal expiré en une Seconde

UI : Unités Internationales

Introduction

La mucoviscidose ou « fibrose kystique du pancréas » est une des maladies génétiques autosomique récessive les plus fréquentes dans les populations caucasiennes, avec une prévalence européenne d'environ 1 sur 5359 naissances [1]. Cette maladie est liée à un dysfonctionnement de la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), dont la fonction est un canal chlore situé sur les cellules glandulaires exocrines.

Cette protéine est codée par le gène CFTR, situé sur le chromosome 7. Plus de 1900 mutations de ce gène ont été recensées à ce jour dont la plus fréquente est la délétion de la phénylalanine en position 508 (p.Phe508) qui touche près de 70% des individus atteints [2].

Lorsque le canal chlore est défectueux, les transferts ioniques au sein des cellules glandulaires sont altérés, conduisant à la formation d'un mucus déshydraté, visqueux et obstructif.

Les organes concernés sont le poumon (insuffisance respiratoire chronique), le pancréas exocrine (malabsorption) et endocrine (diabète), les canaux hépato-biliaires (cirrhose biliaire), la sphère ORL (polypes sinusiens) et les canaux déférents (infertilité).

La mucoviscidose fait l'objet d'un dépistage néonatal systématique depuis 2002, permettant de dépister les sujets atteints dans près de 95% des cas [3].

Le diabète est une des comorbidités les plus fréquentes dans la mucoviscidose. Sa prévalence varie selon les critères de dépistage et de diagnostic utilisés. En effet, l'étude de Moran *et al.* menée sur 527 patients affectés par la mucoviscidose retrouvait une prévalence du diabète en 2008 de 2% chez les moins de 10 ans, 19% chez les 10-19 ans et 40% chez les adultes (figure 1) [4]. En France, le Registre Français de la Mucoviscidose montre une prévalence plus faible en 2012 : 0,3% chez les moins de 10 ans, 9% chez les 10-19 ans et 30% chez les adultes [2].

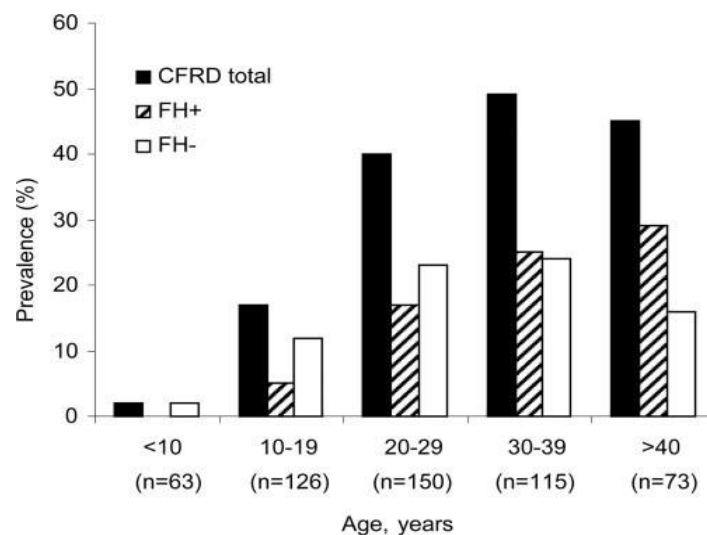


Figure 1 : Prévalence du diabète en 2008, par tranche d'âge, chez 527 patients atteints de mucoviscidose et suivis à l'université du Minnesota [4].

La survenue du diabète multiplie par 6 le risque de mortalité et une HbA1c > 6,5% multiplie ce risque par 3 [5,6].

L'étude de Moran *et al.* montre aussi que la mortalité chez les patients présentant un diabète secondaire à la mucoviscidose (CFRD) a nettement diminué par comparaison de deux périodes 1992-1997 et 2003-2008 ; elle est passée de 6,9 à 3,2 pour 100 patients par an pour les femmes et de 6,5 à 3,8 pour 100 patients par an pour les hommes (figure 2). La mortalité reste cependant significativement plus élevée chez les patients diabétiques par rapport aux non diabétiques, bien que l'écart se soit réduit [4].

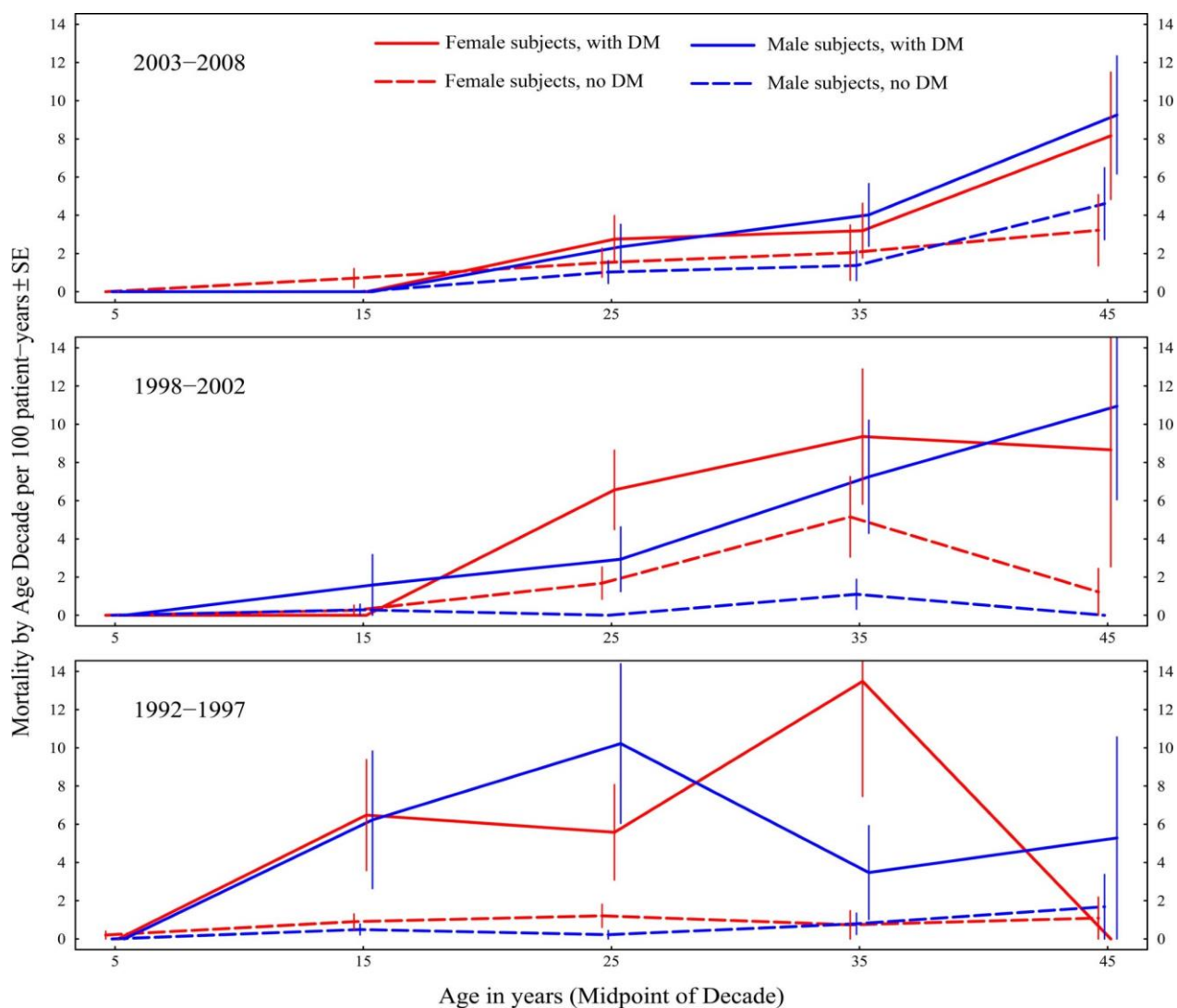


Figure 2 : Évolution de la mortalité chez les patients atteints de mucoviscidose (avec ou sans diabète), par sexe et sur 3 périodes, et suivis à l'université du Minnesota [4].

Afin de dépister les troubles de la tolérance glucidique, l'*American Diabetes Association* (ADA) recommande depuis 2009, la réalisation d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), à jeun, annuelle à partir de 10 ans [7]. La Société Française de la Mucoviscidose préconise plutôt une HGPO tous les 2 ans à partir de 10 ans ou tous les ans à partir de 16 ans [8].

Quel que soit l'âge, le dépistage du diabète doit être réalisé en cas de cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale, de perte de poids inexpliquée malgré des mesures thérapeutiques adaptées, d'une dégradation inexpliquée de l'état respiratoire ou d'un syndrome polyuro-polydipsique [9].

L'HGPO reste le test de référence. Elle doit être réalisée lors d'une période clinique stable. Le patient étant à jeun depuis la veille et au repos, il ingère 1,75 grammes (g) de glucose par kilogramme (Kg) de poids (maximum 75 g). Les glycémies sont mesurées à H0 et H2 [7]. Les temps intermédiaires (à 30, 60 et 90 minutes) sont parfois mesurés. Le tableau 1 reprend les critères de diagnostic du diabète par HGPO ainsi que les autres troubles de la tolérance glucidique.

HGPO	Glycémie à jeun	Glycémie intermédiaire	Glycémie H2	Diagnostic CFRD
Normale	< 1,1 g/L (6,1 mmol/L)	-	< 1,4 g/L (7,8 mmol/L)	-
Trouble indéterminé de la glycémie	< 1,1 g/L	≥ 2 g/L (11,1 mmol/L)	< 1,4 g/L	-
Intolérance au glucose	< 1,26 g/L (7 mmol/L)	-	$\geq 1,4$ g/L mais < 2 g/L	-
Diabète sans hyperglycémie à jeun	< 1,26 g/L	-	≥ 2 g/L	1 HGPO de confirmation à 48h d'intervalle ou Hba1c $\geq$ 6,5 % associé
Diabète avec hyperglycémie à jeun	$\geq 1,26$ g/L	-	≥ 2 g/L	Une seule HGPO nécessaire
Hyperglycémie à jeun modérée et isolée	$\geq 1,1$ g/L < 1,26 g/L	-	< 1,4 g/L	-

Tableau 1 : Critères diagnostiques des différents troubles de la tolérance glucidique dans la mucoviscidose, basés sur l'HGPO [7].

Certaines situations n'imposent pas la réalisation d'une HGPO pour poser le diagnostic :

- l'association d'un syndrome polyuro-polydipsique et d'une glycémie veineuse ≥ 2 g/L à n'importe quel moment de la journée suffit pour affirmer le diabète [7].
- en cas de nutrition entérale continue nocturne, le diabète est défini suivant les critères de l'ADA, par une hyperglycémie ≥ 2 g/L mesurée en milieu ou fin de nutrition continue et confirmée lors de deux nuits [7].
- en cas d'infection pulmonaire aiguë nécessitant un traitement par antibiotiques intraveineux ou en cas de traitement par corticoïdes, le diabète est défini par la présence d'une hyperglycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L ou d'une hyperglycémie post prandiale ≥ 2 g/L, mesurées par autocontrôles glycémiques, sur 48 heures et confirmées par un prélèvement veineux [7]. A distance de l'infection ou du traitement par corticoïdes, les glycémies peuvent rentrer dans l'ordre. Le diabète peut donc être transitoire.

L'hémoglobine glyquée (HbA1c) seule n'est pas assez sensible pour dépister le diabète car la durée de vie des globules rouges dans la mucoviscidose est plus courte du fait de l'hypoxie chronique, ce qui sous-estime le réel statut glycémique [10]. Néanmoins, son dosage est recommandé par l'*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) de façon trimestrielle pour guider les décisions concernant l'insulinothérapie. L'objectif attendu est inférieur à 7% [11].

Parmi les autres troubles de la tolérance glucidique, figure l'intolérance au glucose (IGT) qui est un état préalable au diabète et dont la définition figure dans le tableau 1 [12].

En 2004, l'étude prospective de Dobson *et al.* comparant les résultats d'HGPO de 21 patients atteints de mucoviscidose non diabétiques à ceux de 21 témoins sains a montré que les deux groupes n'étaient pas différents pour les glycémies à H0 et H2 tandis que les glycémies aux temps intermédiaires (30, 60 et 90 minutes) étaient significativement plus élevées dans le groupe « mucoviscidose », alors même que les sujets n'étaient pas diabétiques. Ceci s'explique par une moins bonne réponse de l'insuline à la phase précoce de l'HGPO, observée dans la mucoviscidose, avec un profil de sécrétion retardé et diminué, qui conduit à une élévation des glycémies aux temps non couramment retenus pour poser le diagnostic de diabète (H1) avec normalisation secondaire de la glycémie à H2 [13]. Cette observation a conduit à définir le trouble de la tolérance glucidique appelé « trouble indéterminé de la glycémie » (INDET),

également à risque d'évoluer vers un diabète. Sa définition figure également dans le tableau 1 [12].

Seulement 16% des diabètes s'accompagnent d'une hyperglycémie à jeun ($\geq 1,26$ g/L). Il n'est pas nécessaire de faire la distinction entre diabète « avec ou sans hyperglycémie à jeun » (CFRD FH+ ou CFRD FH-), dans la mesure où le traitement par insuline dans ces deux groupes semble avoir le même effet bénéfique sur les fonctions respiratoire et nutritionnelle [7].

Le diagnostic du CFRD est parfois difficile à établir avec une HGPO qui a montré ses limites (glycémies normales à H0 et H2 mais pathologiques à H1), une HbA1c non recommandée pour établir le diagnostic et une glycémie à jeun qui reste longtemps normale. D'autres outils diagnostiques sont donc en cours de validation.

Parmi eux, le holter glycémique ou mesure continue du glucose (CGM) mesure le glucose dans l'espace interstitiel, par l'intermédiaire d'un capteur sous cutané qui est posé en moyenne 6 jours et prend environ 290 mesures par jour (figure 3).



Figure 3 : CGM (1 = capteur de glucose, 2 = émetteur (radio-fréquence), 3 = récepteur).

Dans leur étude prospective de 2008, Moreau *et al.* ont mis en parallèle les résultats glycémiques de 48 patients adultes atteints de mucoviscidose et obtenus de deux manières : à l'aide d'une HGPO ou à l'aide d'un CGM posé 72h. L'HGPO montrait que 22 patients étaient non diabétiques, 17 étaient intolérants au glucose et 10 étaient diabétiques. Le CGM a permis de mettre en évidence au moins une hyperglycémie ≥ 2 g/L en post prandial pour 36% des patients non diabétiques, 52% des patients intolérants et 100% des diabétiques [14]. Le CGM semble donc révéler des excursions glycémiques que l'HGPO méconnaît et pourrait être utilisé

pour dépister une hyperglycémie précoce. La figure 4 illustre tous les troubles de la tolérance glucidique existant dans la mucoviscidose.

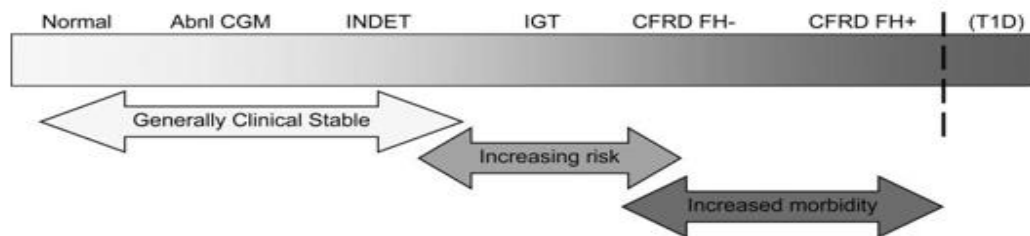


Figure 4 : Palette des différents troubles de la tolérance glucidique et risque de de mortalité associé [12].

(Abnl CGM = CGM pathologique).

Tout comme les critères diagnostiques, la physiopathologie du diabète secondaire à la mucoviscidose est une entité bien distincte du diabète de type 1 et 2 [15–17]. Il se caractérise surtout par un défaut d’insulinosécrétion qui survient par destruction des cellules endocrines β du pancréas. L’excrétion de mucus visqueux dans les canaux pancréatiques conduit progressivement à leur obstruction avec infiltration graisseuse et fibrose progressive de la glande jusqu’à la destruction par contiguïté des îlots de Langerhans contenant les cellules β [18]. Cependant, la préservation relative des cellules périphériques de l’îlot (α ou δ) suggère que la destruction de l’îlot ne se limite pas à un étranglement progressif par la fibrose. Elle semble débiter au centre de l’îlot, peut-être du fait de phénomènes ischémiques favorisés par la fibrose [19].

Un autre phénomène, observé par étude anatomopathologique du pancréas, est le dépôt de plaques amyloïdes dans les îlots des patients CFRD, contrairement aux patients non diabétiques [20] ; dépôts également observés chez les diabétiques de type 2. L’amylose pourrait jouer un rôle direct dans l’apoptose des cellules β en créant un stress au niveau du réticulum endoplasmique ou être un simple marqueur de ce stress [21].

Le diabète survient lorsque environ 50% des cellules β sont détruites, contre 80 à 90% pour le diabète de type 1 suggérant l’implication d’autres facteurs dans son apparition. L’insulinorésistance, à l’origine d’une production accrue de glucose par la néoglucogenèse hépatique est l’un de ces facteurs ajoutés. Elle est favorisée par un état d’inflammation ou

d'infection, fréquemment retrouvé dans la mucoviscidose [12]. La figure 5 illustre la combinaison du défaut d'insulinosécrétion et d'insulinosensibilité, à l'origine du diabète.

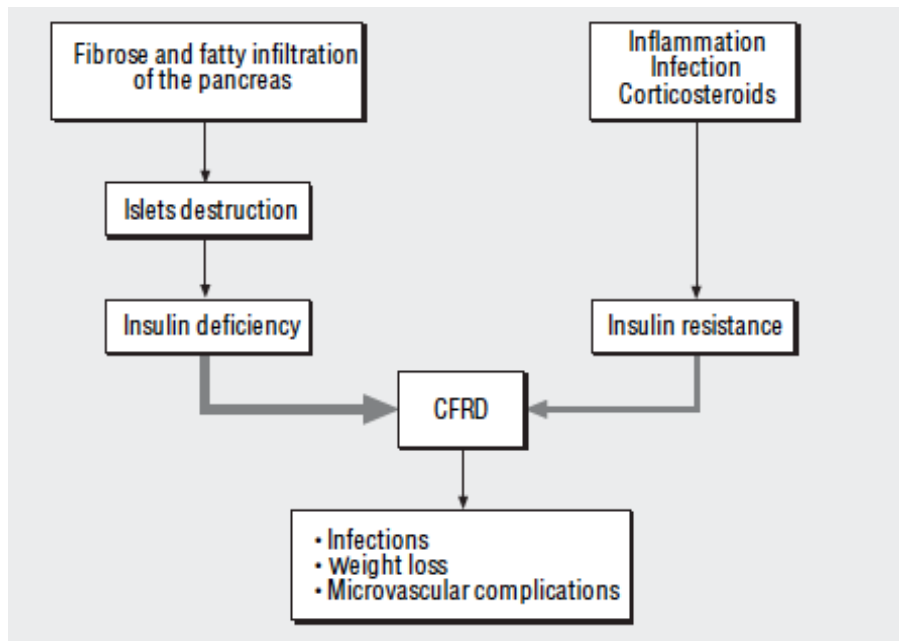


Figure 5 : Physiopathologie du CFRD [18].

Sur le plan génétique, le diabète de la mucoviscidose se produit surtout chez les personnes qui ont les mutations les plus sévères (mutations de classe I, II ou III) et qui sont toutes associées à l'insuffisance pancréatique exocrine [22]. Il n'y a pas de corrélation avec les gènes de susceptibilité du diabète de type 1 comme les gènes du système HLA de classe II [23]. Néanmoins, un lien est possible avec les gènes de susceptibilité du diabète de type 1 associés à l'inflammation, comme le *Tumor Necrosis Factor* (TNF) ou ceux du diabète de type 2 comme la calpaïne [23,24].

Le diabète de la mucoviscidose se caractérise le plus souvent par une sécrétion d'insuline basale préservée, permettant le maintien d'une glycémie à jeun longtemps normale, mais par une altération de la sécrétion post prandiale, à l'origine d'excursions glycémiques importantes, supérieures à 2 g/L.

Le taux basal de glucagon est normal mais sa sécrétion est diminuée lors d'une hypoglycémie induite par l'insuline, témoin d'une atteinte des cellules α , néanmoins moins sévère que celle des cellules β [25].

La production du GLP-1 (*Glucagon Like Peptide 1*) par les cellules L de l'intestin stimule la sécrétion d'insuline et diminue celle de glucagon. Sa forme active est diminuée chez les patients atteints de mucoviscidose et d'autant plus chez les diabétiques. L'hypothèse actuelle est celle d'une sécrétion accrue d'une enzyme dégradant le GLP-1, du fait de l'inflammation chronique. Cette enzyme est appelée DPP-IV (protease dipeptidyl peptidase IV) [26]. La figure 6 montre la cinétique de sécrétion du GLP-1 après le repas suivant 3 groupes : témoins, patients CF non diabétiques et patients CFRD avec une sécrétion moindre dans les deux derniers groupes, et d'autant plus chez les diabétiques.

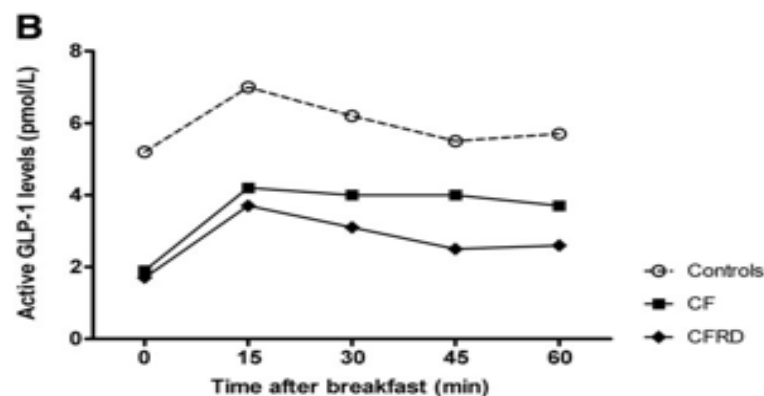


Figure 6 : Profil de sécrétion du GLP-1 actif, après un repas et suivant le groupe de tolérance glucidique [26].

Aucune complication macrovasculaire, secondaire au diabète, n'a été décrite chez les patients pour lesquels le recul est le plus important, c'est-à-dire âgés de 60 à 70 ans [12]. Une des explications est que le taux de cholestérol est plus faible que dans la population générale, liée à la malabsorption inhérente à l'insuffisance pancréatique. En revanche le taux de triglycérides est plus important que celui de la population générale sans qu'on en connaisse encore l'impact cardio-vasculaire ni le mécanisme exact [27].

Les complications microvasculaires, surviennent rarement avant 10 ans d'évolution, et seulement en cas de diabète avec hyperglycémie à jeun [12]. La complication la plus fréquente est la neuropathie diabétique ; elle concerne la moitié des patients CFRD avec une ancienneté d'au moins 10 ans. Elle se manifeste le plus souvent par une neuropathie périphérique mais peut aussi prendre la forme d'une neuropathie végétative, comme une gastroparésie [12]. Cependant, la gastroparésie n'est pas le propre des diabétiques puisque elle est présente chez

la moitié des patients atteints de mucoviscidose [7]. La néphropathie et la rétinopathie sont plus rares et souvent moins sévères que dans les autres formes de diabète. Chez les patients avec une ancienneté de diabète d'au moins 10 ans, une microalbuminurie est présente dans 14% et une rétinopathie dans 16% des cas [28].

Les recommandations de l'ADA sur le dépistage des complications sont [7] :

- la prise de la pression artérielle à chaque visite de suivi (la Société Française de la Mucoviscidose recommande une visite de suivi par semestre alors que l'ADA préconise plutôt une visite trimestrielle).
- un fond d'œil et une recherche de microalbuminurie une fois par an, en débutant 5 ans après la découverte du diabète
- un bilan lipidique annuel

La survenue du diabète est de pronostique défavorable dans l'évolution de la mucoviscidose. Son impact est lié à l'effet métabolique néfaste de la carence en insuline plutôt qu'aux conséquences de l'hyperglycémie. L'insulinopénie joue un rôle néfaste sur la fonction nutritionnelle. En 2001, Koch *et al.* montraient dans une étude rétrospective multicentrique incluant 7566 patients CF, classés par tranche d'âge, que l'indice de masse corporelle (IMC) des diabétiques diminue de façon significative par rapport aux non diabétiques, à partir de 15 ans avec un écart plus marqué sur la tranche d'âge 15-19 ans (figure 7). La même observation était faite pour le poids [29]. L'altération de l'IMC et du poids s'explique par l'apparition d'un état catabolique en lien avec l'insulinopénie. Elle conduit à une lipolyse et à un défaut de captation du glucose au niveau du muscle.

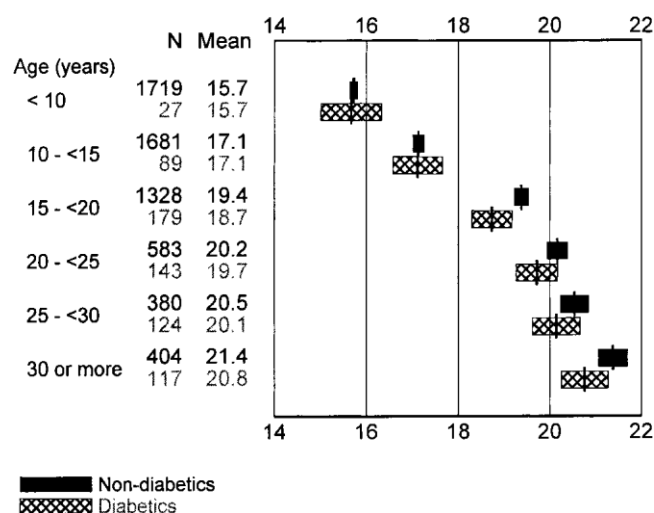


Figure 7 : IMC moyen (Kg/m²) et intervalle de confiance à 95% chez les diabétiques et non diabétiques, atteints de mucoviscidose [29].

Le diabète a aussi un effet délétère sur la fonction respiratoire. Koch *et al.* montraient aussi dans leur étude, une diminution du volume forcé maximal expiré en une seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF), significativement plus marqué chez les diabétiques, et pour toutes les tranches d'âge (figure 8) [29]. Milla *et al.* montraient même en 2000, dans une étude prospective incluant 152 patients adultes et enfants, que la fonction respiratoire est corrélée à la sécrétion d'insuline : plus l'insulinopénie était sévère et plus la diminution du VEMS et de la CVF était prononcée (figure 9) [30]. Le principal mécanisme en jeu est l'insulinopénie qui conduit à un catabolisme protéique, à l'origine d'une faiblesse des muscles respiratoires et d'une moindre efficacité de la toux, indispensable à l'épuration de l'arbre bronchique [30].

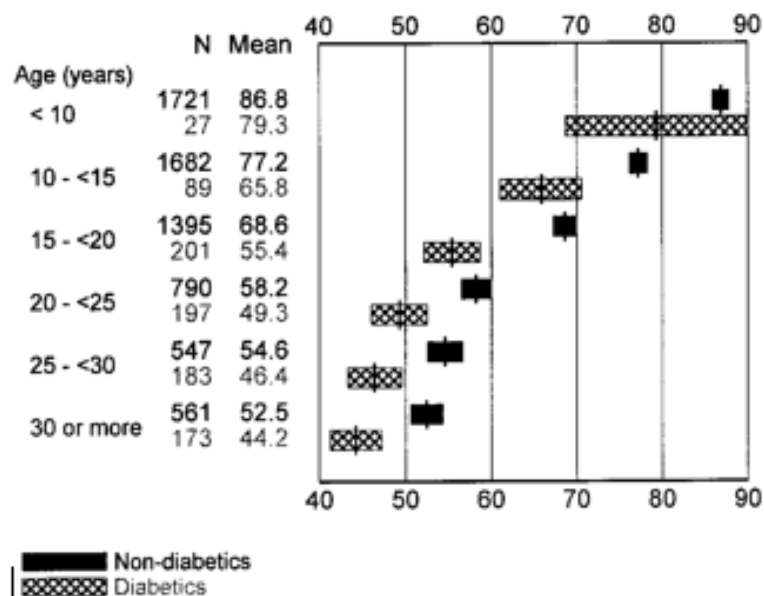


Figure 8 : VEMS moyen (%) et intervalle de confiance à 95% chez les diabétiques et non diabétiques, atteints de mucoviscidose [29].

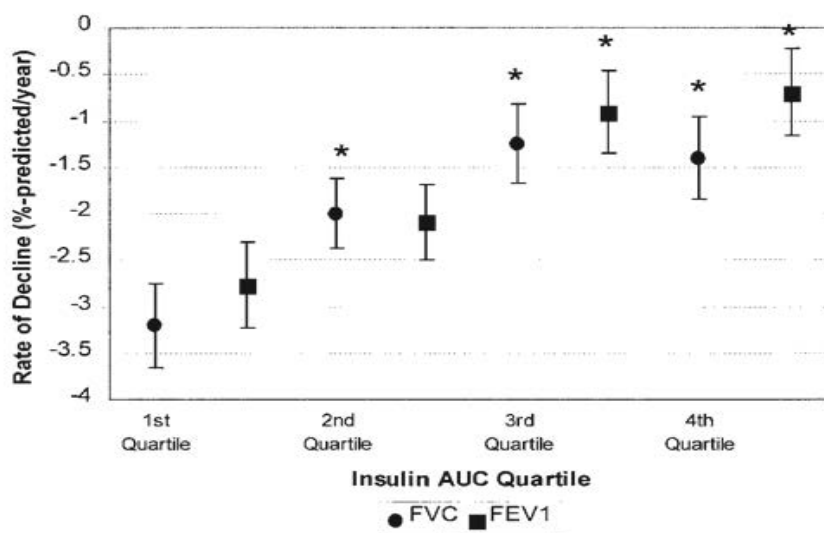


Figure 9 : Taux annuel de dégradation du VEMS (FEV1) et de la CVF (FVC) suivant le groupe de sécrétion de l'insuline, défini par l'aire sous la courbe (AUC) de l'insulinémie à H2 de l'HGPO, *p < 0,05 par comparaison avec le quartile le plus faible [30].

Le seul traitement médicamenteux recommandé à l'heure actuelle est l'insuline pour les diabétiques avec ou sans hyperglycémie à jeun [7].

L'utilisation des antidiabétiques oraux (ADO), bien que non consensuelle, est parfois envisagée chez des diabétiques stables. Cependant, les données disponibles suggèrent que les ADO ne sont pas aussi efficaces que l'insuline sur le contrôle glycémique et le statut nutritionnel. L'étude randomisée contrôlée en cross-over de Moran *et al.* [31] portant sur 7 diabétiques traités par analogue rapide (insuline lispro = HUMALOG®) puis par un ADO de type répaglinide (NOVONORM®) avant un repas standardisé, a montré en 2001 que l'insuline réduisait de façon significative le pic glycémique post-prandial et l'aire sous la courbe des glycémies à H2 et à H5, là où le répaglinide n'agissait que sur l'aire sous la courbe de la glycémie à H5 (figure 10).

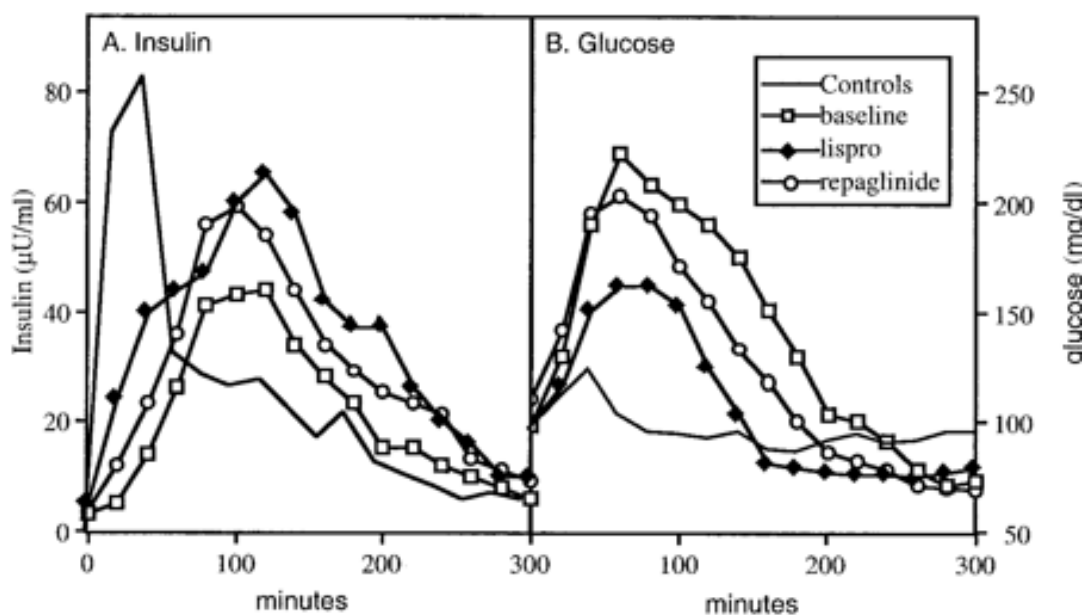


Figure 10 : Évolution des insulínémies et glycémies moyennes chez des patients CFRD, en réponse à un repas sans traitement (*baseline*) et en réponse à 0,1 unités/kg de lispro ou 1 mg de répaglinide, après un repas. Le groupe contrôle (sans mucoviscidose et sans diabète) a été étudié en réponse à un repas, sans traitement préalable [31].

Une autre étude randomisée contrôlée de Moran *et al.* portant sur 61 patients CFRD sans hyperglycémie à jeun a montré en 2009 que le groupe traité par analogue rapide (insuline aspart = NOVORAPID®) améliorait significativement son IMC à 1 an de traitement alors que le

groupe traité par répaglinide n'améliorait que transitoirement son IMC pour revenir, un an après, à l'IMC préalable au traitement (figure 11) [32].

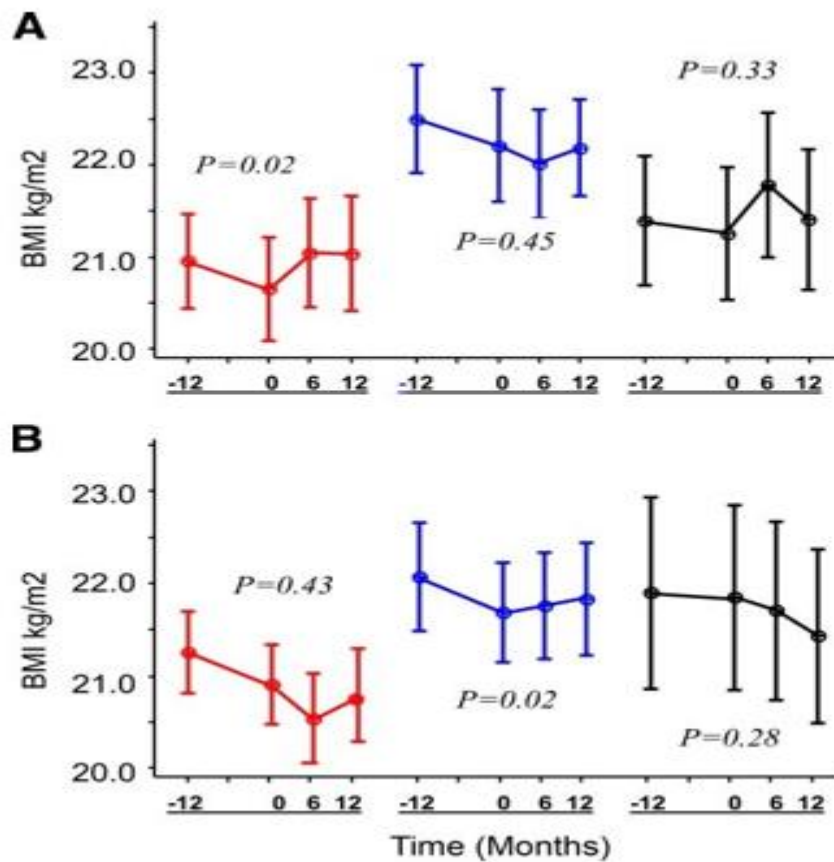


Figure 11 : Évolution de l'IMC 12 mois avant et 6 et 12 mois après un traitement par insuline (rouge), placebo (bleu) ou répaglinide (noir) chez 61 patients CFRD FH - (A) ou 20 patients IGT (B). Les valeurs de p sont données par comparaison de la période « 0-12 mois » à celle « -12 à 0 mois » [32].

Chez les intolérants au glucose, les données actuelles sont insuffisantes pour faire des recommandations sur un éventuel traitement par insuline [33].

Le choix du schéma d'insulinothérapie dépend des besoins et des caractéristiques du patient. Le schéma basal-bolus, qui consiste en l'injection d'un analogue lent agissant environ 24h, couplé à une injection d'analogue rapide à chaque repas, est le plus souvent utilisé. Il permet un effet anabolisant continu. Cependant, si l'hyperglycémie ne survient qu'en post prandial, l'utilisation d'un analogue rapide, injecté au moment du repas, peut suffire [33].

En cas de nutrition entérale nocturne, une insuline prémix comprenant un mélange d'analogue rapide et d'insuline NPH (NOVOMIX 30 ou 50®) peut être injectée au branchement de la poche de nutrition.

Les analogues du GLP-1 offrent une perspective de traitement intéressante du fait de leur effet positif sur l'insulinosécrétion. Toutefois, ils sont à l'origine d'un ralentissement de la vidange gastrique et d'une sensation de satiété précoce, qui sont des effets recherchés dans le diabète de type 2 mais plutôt indésirables dans la mucoviscidose pour la conservation d'un bon statut nutritionnel. Aucune étude n'est disponible à l'heure actuelle sur l'utilisation d'analogues du GLP-1 ou d'inhibiteurs de la DPPIV chez les patients CFRD [11].

Les pompes à insuline externes sont encore peu utilisées chez les patients CFRD du fait d'une certaine lourdeur dans l'éducation thérapeutique et du manque d'études contrôlées sur l'effet et la sécurité des pompes chez ces patients [34]. Toutefois, l'étude de Hardin *et al.* a montré que la mise en place d'un traitement par pompe chez 9 patients CFRD traités au préalable par basal-bolus a permis une baisse modérée de l'HbA1c ainsi qu'une amélioration du poids et de la masse maigre 6 mois après la mise en place du traitement [35].

Sur le plan diététique, la difficulté est liée au fait que l'alimentation des sujets atteints de mucoviscidose doit être hypercalorique et pour y parvenir, les glucides sont largement admis. Chez les sujets CFRD, il faut essayer de maintenir un apport calorique adéquat en réduisant les sucres rapides et adapter le traitement en fonction du nombre de repas car l'alimentation est souvent fractionnée pour optimiser les apports. Les apports recommandés sont de 120 à 150% de l'apport calorique théorique pour l'âge avec 40 à 50% de glucides [7].

Les troubles de la tolérance glucidique chez les patients atteints de mucoviscidose sont multiples et variables dans le temps, en fonction notamment du degré d'insulinorésistance. L'HGPO, comme outil diagnostique de référence a montré ses limites, et ce test est de plus en plus souvent couplé à une mesure continue du glucose, pour cibler des anomalies précoces de la tolérance glucidique. Les critères d'initiation du traitement antidiabétique ainsi que le type de traitement proposé, divergent entre les différents centres de prise en charge du CFRD et l'idée chemine, au vu de plusieurs études récentes [36,37], qu'initier un traitement au stade de pré-diabète serait bénéfique.

Devant toutes ces problématiques, uniformiser les pratiques de prise en charge du CFRD et étendre son dépistage, est un enjeu crucial pour améliorer la qualité de vie d'enfants touchés par la mucoviscidose et dont l'espérance de vie ne cesse d'augmenter, puisque elle est passée de 29 ans en 1992 à 50 ans en 2012 [2].

Ainsi, nous avons souhaité faire un état des lieux de la population pédiatrique du Centre de Ressources et de Compétences de la mucoviscidose (CRCM) de Nancy présentant un diabète ou un autre trouble de la glycorégulation afin d'apprécier et d'évaluer les pratiques et leurs limites.

Cette étude a donc pour objectif :

- de décrire les caractéristiques des patients présentant un diabète secondaire à la mucoviscidose ou intolérants au glucose et de discuter des pratiques nancéiennes de dépistage et de traitement du diabète.
- de mettre en évidence les particularités respiratoires, microbiologiques et nutritionnelles en 2013, selon la tolérance glucidique des enfants : diabétiques, témoins sans trouble de la glycorégulation ou intolérants au glucose.
- de décrire l'évolution des paramètres respiratoires (VEMS) et nutritionnels (poids, IMC et taille) jusqu'à 7 ans avant le diagnostic de diabète.
- d'évaluer le bénéfice de l'insulinothérapie sur les paramètres respiratoires, nutritionnels et sur l'HbA1c, après un an de traitement.

1. Matériel et Méthode

1.1. Type d'étude et population

Il s'agissait d'une étude transversale rétrospective et monocentrique, étudiant trois groupes de patients, tous affectés par la mucoviscidose : les patients présentant un diabète secondaire à la mucoviscidose, les témoins et les intolérants au glucose, suivis au CRCM pédiatrique du CHU de Nancy à la date du 31 décembre 2013.

La mucoviscidose était confirmée par l'analyse moléculaire du gène CFTR, mettant en évidence une mutation sur chaque allèle du gène. L'analyse génétique était réalisée, soit devant un test de la sueur positif, soit devant un dépistage néonatal positif, si l'enfant avait pu en bénéficier (systématique depuis 2002).

Au total, 14 diabétiques étaient recensés sur une cohorte de 138 patients suivis au CRCM pédiatrique de Nancy au 31 décembre 2013. Etaient définis comme diabétiques, les patients ayant nécessité l'introduction d'un traitement par insuline. Les critères de mise en place du traitement étaient multiples : diagnostic de diabète par HGPO (suivant les critères de l'ADA), CGM pathologique, diagnostic de diabète au cours d'une NEDC (suivant les critères de l'ADA), auto-contrôles glycémiques pathologiques associés à une HbA1c $\geq 6,5\%$.

Le deuxième groupe était représenté par 14 témoins indemnes de diabète au 31 décembre 2013 et issus de la même population du CRCM pédiatrique. Ils étaient appariés aux enfants diabétiques, sur l'âge et le sexe pour comparer les 2 groupes (figure 12).

Le troisième groupe d'étude correspondait aux patients intolérants au glucose au 31 décembre 2013. Au total, 13 patients ont été recensés. L'intolérance au glucose était définie par une glycémie à H2 au cours d'une HGPO $\geq 1,4$ g/L.

Pour chaque groupe, étaient exclus les patients dont l'âge était supérieur à 20 ans.

Les patients diabétiques étaient comparés, d'une part aux patients témoins et d'autre part, aux patients intolérants au glucose.

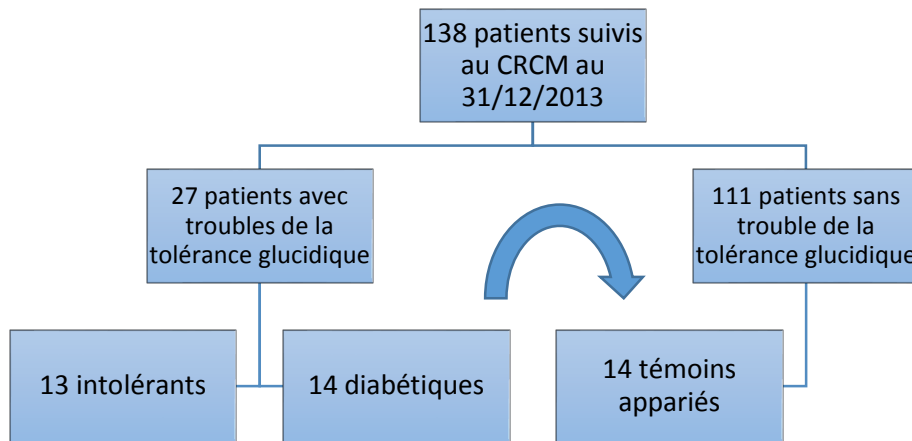


Figure 12 : Sélection des 3 groupes d'étude au sein de la cohorte de patients du CRCM pédiatrique de Nancy.

1.2. Modalités du recueil

Les données étaient recueillies rétrospectivement par l'étude des dossiers médicaux et paramédicaux (enquêtes diététiques) des patients du CRCM pédiatrique dirigé par Madame le Docteur Derelle. La liste des patients diabétiques provenait de la base de données de la consultation de diabétologie gérée par Mesdames les Docteurs Jellimann et Legagneur, diabétologues référentes de l'hôpital d'enfants de Nancy. La liste des patients intolérants au glucose a été établie en recherchant les HGPO réalisées dans chaque dossier des patients du CRCM. La liste des témoins a été établie à l'aide du logiciel de suivi clinico-biologique MUCO DOMEOS. Ce logiciel a permis de choisir pour chaque diabétique, un témoin apparié sur l'âge et le sexe. L'écart d'âge minimal entre un patient diabétique et son témoin était de 3 jours et l'écart d'âge maximal de 14 mois. L'absence de trouble de la tolérance glucidique était vérifiée dans le dossier de chaque témoin.

Le recueil des données s'est effectué d'octobre 2013 à août 2014.

1.3. Variables recueillies

1.3.1. Caractéristiques générales

Les données concernaient :

- l'âge et le sexe
- la date du diagnostic de la mucoviscidose
- les antécédents familiaux de diabète de type 1 ou de type 2 (au 1^{er} et 2^{ème} degré). Ces données ont été collectées rétrospectivement si elles figuraient dans les dossiers ou secondairement par appel téléphonique des familles, après accord du médecin responsable du CRCM.
- le type de mutation : homozygote p.Phe508del, hétérozygote composite p.Phe508del-autre mutation, ou hétérozygote composite (ou homozygote) pour d'autres mutations.

1.3.2. Troubles de la glycorégulation

Les données collectées concernaient :

- la date du diagnostic de diabète ou d'intolérance au glucose et l'âge au diagnostic
- les modalités de diagnostic
- toutes les HGPO réalisées pour chaque patient, depuis le début de son suivi au CRCM, avec les mesures des glycémies à H0 et H2 (glycémies intermédiaires non systématiques)
- la réalisation éventuelle d'un CGM
- toutes les HbA1c annuelles retrouvées dans les dossiers des diabétiques et intolérants
- le type de schéma d'insulinothérapie utilisé pour les diabétiques
- les doses d'insuline en unités/Kg/jour utilisées au 31 décembre 2013
- les complications micro-angiopathiques définies par la présence d'une rétinopathie au fond d'œil, d'une neuropathie (à l'examen clinique) ou d'une microalbuminurie (> 30 mg/24h).

1.3.3. Atteintes extra-pulmonaires

Pour chaque patient, étaient recherchées :

- une insuffisance pancréatique exocrine définie par la prise d'enzymes pancréatiques
- une hépatopathie à type de stéatose ou de cirrhose hépatique
- une polypose nasale

1.3.4. Caractéristiques respiratoires

Nous avons décidé de recueillir le meilleur VEMS annuel sur les 4 épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) réalisées par an chez les patients suivis au CRCM. Le VEMS était recueilli jusqu'à 7 ans avant le diagnostic du diabète, sous réserve d'un recul suffisant, pour les diabétiques et les témoins. Il était recueilli seulement en 2013 pour les intolérants.

L'index de clairance pulmonaire (LCI), outil récent d'évaluation de l'homogénéité ventilatoire mesuré au laboratoire des EFR pédiatriques, était recueilli en 2013. Une valeur haute de LCI traduit une altération de l'homogénéité ventilatoire.

1.3.5. Caractéristiques microbiologiques

Les données concernaient :

- les colonisations bactériennes bronchiques définies par la présence répétée d'une bactérie sur l'examen cytbactériologique des crachats (ECBC) parmi *Staphylococcus aureus méticilline résistant* (SAMR) et *Staphylococcus variant petites colonies*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter sp* et *Pseudomonas aeruginosa*.
- les colonisations fongiques définies par la présence répétée sur l'ECBC d'un *Aspergillus sp* ou d'un autre champignon.
- l'existence d'une aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA), définie par la présence d'*Aspergillus sp* sur l'ECBC associé à des immunoglobines E (IgE) totales augmentées ainsi qu'une sérologie aspergillaire positive.
- le nombre de cures d'antibiotiques par voie intraveineuse (IV) sur la période du 1^{er} janvier 2000 au 31 août 2014.
- le nombre de cure de corticoïdes (par voie IV ou per os) sur la même période d'étude.

- la prise d'un traitement par corticoïdes au long cours, défini par une durée de traitement supérieure à 2 mois.

1.3.6. Caractéristiques nutritionnelles

Les données concernaient :

- le poids et la taille mesurés à l'occasion de l'EFR annuelle offrant le meilleur résultat de VEMS, et exprimés en déviation standard (DS) pour l'âge et le sexe. Ces données étaient relevées jusqu'à 7 ans avant le diagnostic de diabète pour les diabétiques et les témoins et seulement en 2013 pour les intolérants.
- l'IMC calculé à partir du poids et de la taille et exprimé en DS.
- le type de nutrition parmi : régime normal, régime enrichi en compléments nutritionnels oraux (CNO), nutrition entérale (partielle ou exclusive) ou nutrition parentérale (partielle ou exclusive).
- les apports caloriques exprimés en calories/Kg/jour avec la proportion journalière de glucides, lipides et protides.

1.4. Analyse statistique

La saisie des données a été réalisée à l'aide du logiciel EXCEL. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.2, au service d'Épidémiologie et Évaluations Cliniques du CHU de Nancy. Les variables qualitatives étaient exprimées par leur effectif ou leur fréquence et les variables quantitatives par leur moyenne, médiane et valeurs minimale et maximale. Une comparaison entre diabétiques et témoins d'une part et diabétiques et intolérants d'autre part a été réalisée par l'utilisation du test non paramétrique de Fisher Exact pour les variables qualitatives et par le test non paramétrique de Kruskal et Wallis pour les variables quantitatives.

Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

2. Résultats

2.1. Caractéristiques des patients diabétiques et intolérants au glucose

Le tableau 2 montre les caractéristiques générales en 2013 de notre population présentant un trouble de la glycorégulation. L'âge moyen au diagnostic était de 12,29 ans pour les diabétiques (avec un âge minimal de 5 ans et un âge maximal de 17 ans) et de 12,31 ans pour les intolérants (avec un âge minimal de 7 ans et un âge maximal de 16 ans). L'HbA1c au diagnostic était à 6,48% chez les enfants diabétiques (avec une variation de 5,5 à 12%) et de 5,86% chez les enfants intolérants au glucose (avec une variation de 5,4 à 6,6%).

	diabétiques (n=14)	intolérants (n=13)
sex ratio (fille/garçon)	1,8	1,1
âge moyen (années)	13,8	14,5
HbA1c (%)	6,09	5,89
IMC (DS)	-0,79	-0,9
VEMS (%)	73,87	86,12
colonisation à Pyocyanique (% de patients)	72,7	50
alimentation standard exclusive (% de patients)	42,9	61,5

Tableau 2 : Caractéristiques générales en 2013 de la population présentant un trouble de la glycorégulation.

La prévalence du diabète au 31 décembre 2013 était de 10,1 % et celle de l'intolérance au glucose était de 9,4%. La figure 13 montre la prévalence de ces 2 troubles de la glycorégulation par catégorie d'âge.

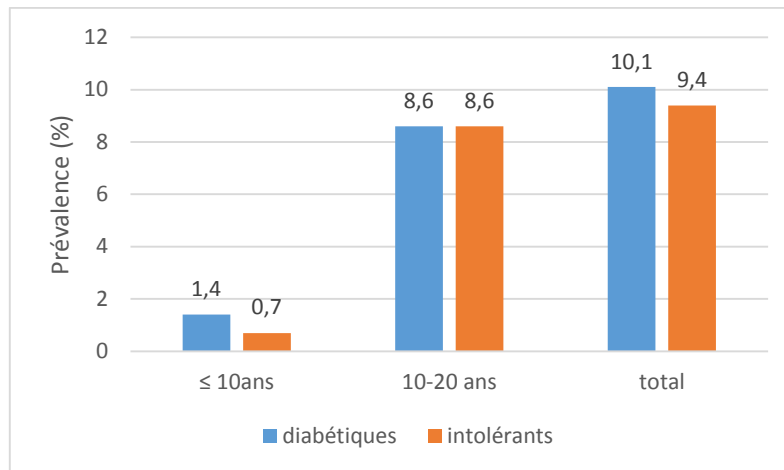


Figure 13 : Prévalence du diabète et de l'intolérance au glucose en 2013 par catégorie d'âge parmi les enfants du CRCM.

La figure 14 illustre l'année du diagnostic du diabète pour les 14 enfants et adolescents concernés et actuellement suivis au CRCM.

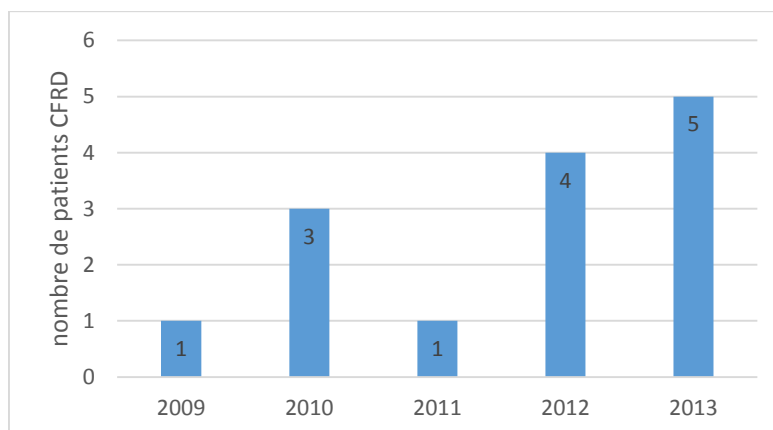


Figure 14 : Année de découverte du diabète pour chaque enfant CFRD suivi au CRCM au 31 décembre 2013.

Sur le plan familial, 3 diabétiques avaient un antécédent de diabète de type 2 (au 1^{er} ou 2^{ème} degré), contre 4 intolérants et 3 témoins.

Le diagnostic de diabète a été posé face à plusieurs situations (figure 15):

- pour 8 patients, sur une glycémie ≥ 2 g/L à H2 au cours d'une seule HGPO réalisée dans un contexte clinique stable. Aucun patient n'avait une hyperglycémie à jeun associée. L'HbA1c au diagnostic était $\geq 6,5\%$ pour 4 patients sur 8. Au décours de

l'HGPO, 6 patients sur 8 ont bénéficié d'un CGM pour préciser les fluctuations glycémiques sur la journée (annexe 1). Les tracés mettaient le plus souvent en évidence des pics glycémiques post-prandiaux à plus de 2 g/L, à des repas différents suivant les sujets.

- pour 3 patients, sur un CGM révélant des excursions glycémiques ≥ 2 g/L, constatées plusieurs jours de suite. Pour ces patients, l'HGPO réalisée au préalable était normale à H0 et H2 mais révélait pour 2 des 3 patients, des excursions glycémiques à H1 à 2,63 et 2 g/l respectivement. L'initiation d'une insulinothérapie avait été motivée chez ces 3 patients par une dégradation du VEMS, l'année précédant le CGM.
- pour 2 patients, devant une surveillance glycémique veineuse révélant une hyperglycémie ≥ 2 g/L en milieu de NEDC, et répétée sur plusieurs jours.
- pour un patient, sur l'association d'une HbA1c à 12% avec des auto-contrôles glycémiques révélant des glycémies à plus de 2 g/L en post prandial.

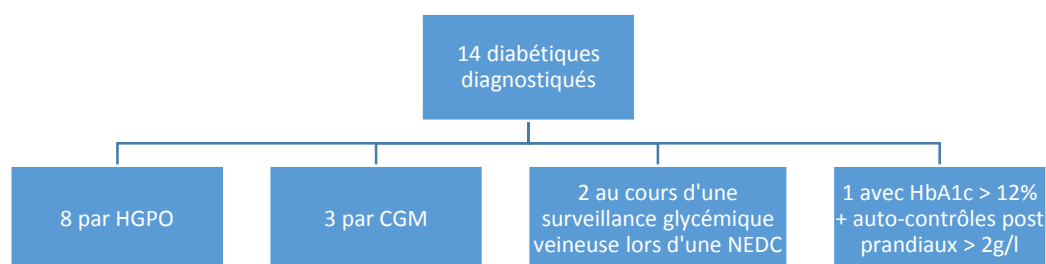


Figure 15 : Différents moyens diagnostiques pour poser le diagnostic de diabète dans notre série.

Les schémas thérapeutiques étaient multiples, adaptés aux besoins de chacun, mais tous les diabétiques étaient traités par insuline exclusivement. Pour la moitié d'entre eux, une ou plusieurs injections d'analogues rapides suffisaient, sans association avec une insuline basale, car l'hyperglycémie post prandiale était prédominante et la glycémie à jeun normale. Les différents schémas thérapeutiques figurent dans le tableau 3.

La dose moyenne d'insuline journalière était de 0,28 unités/Kg/jour avec une variation de 0,05 à 0,9 unités/Kg/jour. En moyenne, 2,3 injections étaient réalisées quotidiennement. Pour les 2 patients traités par basal-bolus, l'insuline basale (glargine) représentait respectivement 11 et 41% des besoins journaliers. Le traitement était débuté au plus tard 2 mois après le diagnostic. Aucun patient n'était sous pompe à insuline externe.

Schéma thérapeutique	Type d'insuline	Indications	Nombre d'injections par jour	Diabétiques (n=14)
Analogue rapide seul	•HUMALOG® •NOVORAPID®	•hyperglycémies post prandiales •hyperglycémies en fin de NEDC	•fonction du nombre de repas •injection en fin de poche en cas de NE (passée à la tulipe)	7
Insuline ordinaire seule	•ACTRAPID® •UMULINE RAPIDE®	•hyperglycémies pendant la NEDC	•une au début de la NEDC	2
Basal Bolus	•HUMALOG®/LANTUS®	•hyperglycémies multiples, y compris la nuit	•une lente et autant d'injections d'analogue rapide que de repas	2
Insuline Prémix (Analogue rapide/NPH)	•NOVOMIX 30® •HUMALOG®/INSULATARD NPH®	•hyperglycémies pendant la NEDC •hyperglycémies à distance d'un repas	•une au début de la NEDC •2 (matin et soir) en l'absence de NEDC	2
Analogue lent seul	•LEVEMIR®	•hyperglycémies pendant la NEDC nocturne (sur 10h)	•une au début de la NEDC	1

Tableau 3 : Différents schémas d'insulinothérapie utilisés en 2013 et indications chez les 14 diabétiques

Aucune complication rénale, ophtalmologique ou neurologique n'était constatée parmi les 14 diabétiques.

Pour 7 des 13 sujets « IGT », l'intolérance au glucose n'était constatée que transitoirement, sur une seule HGPO, car le test renouvelé au minimum un an après se normalisait (glycémie à H2 < 1,4 g/L), témoin de la labilité du statut glucidique.

2.2. Comparaison générale des 3 groupes selon leur tolérance glucidique

Le tableau 4 détaille les caractéristiques générales des 3 groupes étudiés.

Les trois groupes étaient comparables pour l'âge et le sexe (respectivement $p = 0,932$ et $p = 0,850$ respectivement). L'âge et le sexe n'étaient pas différents, entre diabétiques et témoins, du fait de l'appariement ($p = 1$ pour le sexe et $p = 0,963$ pour l'âge).

La cohorte de diabétiques était majoritairement féminine à 64,3% contre 53,8% pour celle des intolérants.

L'âge moyen des diabétiques était de 14,36 ans, celui des témoins était de 14,29 ans et celui des intolérants était de 15 ans.

La mucoviscidose était diagnostiquée à l'âge de 2,21 ans en moyenne pour les diabétiques et les témoins. Pour les intolérants, le diagnostic de la mucoviscidose était posé en moyenne vers l'âge de 1 an.

La mutation p.Phe508del à l'état homozygote était retrouvée chez 50% des diabétiques, 57,1% des témoins et 77% des intolérants, sans différence significative entre les 3 groupes ($p = 0,169$).

Le tableau 5 montre les différentes mutations du gène CFTR dans notre population d'enfants CFRD. Chaque patient portait une mutation de classe I ou II sur les deux allèles du gène.

	groupe						
	diabétiques		témoins		intolérants au glucose		
	n = 14		n = 14		n = 13		
sexe							
féminin	9	(64.3%)	9	(64.3%)	7	(53.8%)	P = 0.850
masculin	5	(35.7%)	5	(35.7%)	6	(46.2%)	
âge							
n	14		14		13		P = 0.932
moyenne (std)	14.36 (4.22)		14.29 (4.07)		15.00 (3.19)		
min - médiane – max	6.00 - 15.00 - 19.00		6.00 - 15.00 - 19.00		8.00 - 16.00 - 19.00		
âge au diagnostic de la mucoviscidose							
n	14		14		13		P = 0.412
moyenne (std)	2.21 (3.45)		2.21 (3.12)		1.08 (2.29)		
min - médiane – max	0.00 - 0.00 - 12.00		0.00 - 1.50 - 11.00		0.00 - 0.00 - 8.00		
homozygote p.Phe508del							
non	7	(50.0%)	6	(42.9%)	3	(23%)	P = 0.169
oui	7	(50.0%)	8	(57.1%)	10	(77%)	
hétérozygote composite p.Phe508del/autre mutation							
non	9	(64.3%)	9	(64.3%)	11	(84.6%)	P = 0.514
oui	5	(35.7%)	5	(35.7%)	2	(15.4%)	
hétérozygote composite pour une autre mutation							
non	12	(85.7%)	13	(92.9%)	12	(92.3%)	P = 1.000
oui	2	(14.3%)	1	(7.2%)	1	(7.7%)	

Tableau 4 : Caractéristiques générales des 3 groupes d'études. Les moyennes sont données avec l'écart type (std).

mutation	classe	nombre de diabétiques
p.Phe508del/p.Phe508del	II/II	8
p.Phe508del/p.Gly542X	II/I	3
p.Phe508del/p.Trp1282X	II/I	1
p.Phe508del/p.Val922GlufsX2	II/I	1
p.Phe508del/p.Glu585X	II/I	1

Tableau 5: Mutations du gène CFTR (sur chaque allèle) et classes de mutation chez les patients diabétiques.

2.3. Atteintes extra-pulmonaires de la mucoviscidose

La figure 16 montre la proportion de sujets concernés par l'insuffisance pancréatique exocrine selon le groupe de tolérance glucidique. Tous les diabétiques et les intolérants étaient insuffisants pancréatiques.

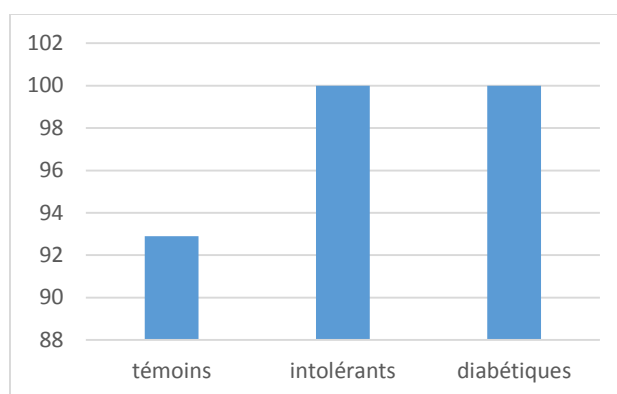


Figure 16 : Insuffisance pancréatique exocrine selon le groupe de tolérance glucidique (en % de patients).

La figure 17 montre la proportion de sujets concernés par une complication hépatique, à type de stéatose ou de cirrhose. Presque deux tiers des patients présentant un trouble de la glycorégulation avaient une atteinte hépatique (64,3% des diabétiques et 61,6% des intolérants) contre seulement 28,6% des témoins. Aucun témoin ne présentait de cirrhose hépatique. Un des diabétiques a bénéficié d'une transplantation hépatique en 2007 en traitement de sa cirrhose.

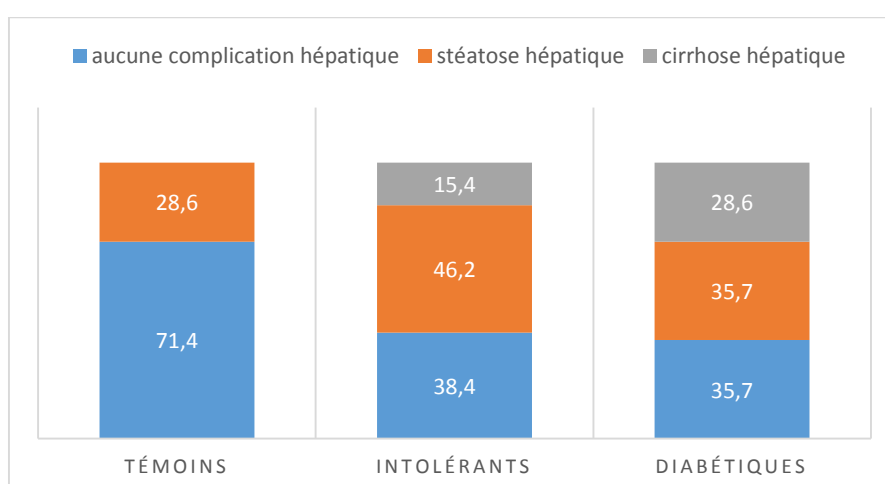


Figure 17 : Complications hépatiques suivant le groupe de tolérance glucidique (en % de patients).

La figure 18 montre la proportion de sujets concernés par une polyposse nasale selon le groupe de tolérance glucidique. Les témoins étaient nettement moins affectés par cette complication (7,1%) par rapport aux deux groupes présentant un trouble de la glycorégulation (38,5% des intolérants et 37,5% des diabétiques).

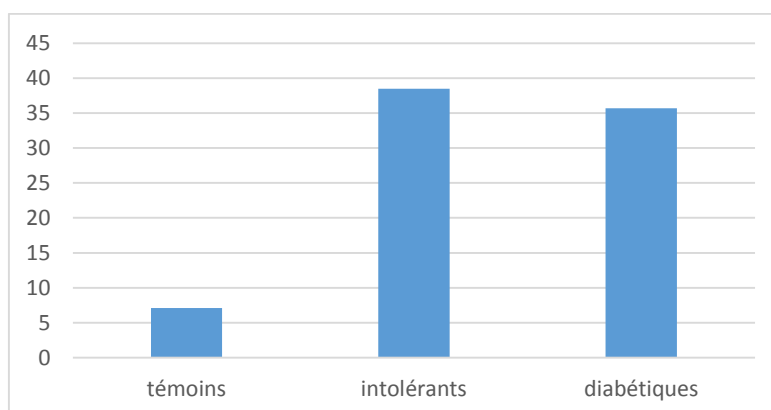


Figure 18 : Polyposse nasale selon le groupe de tolérance glucidique (en % de patients).

2.4. Caractéristiques respiratoires

Le VEMS moyen en 2013 était à 73,87 % dans le groupe des diabétiques, 86,12% dans le groupe des intolérants et 100,03% dans le groupe des témoins. Il était significativement plus faible chez les diabétiques par rapport aux témoins ($p < 0,001$) mais cette différence n'a pas pu être mise en évidence entre diabétiques et intolérants ($p = 0,061$).

L'index de clairance pulmonaire moyen en 2013 était à 7,96 pour les diabétiques, 7,95 pour les intolérants et 6,53 pour les témoins, avec une différence significative observée entre diabétiques et témoins ($p = 0,034$). Les tableaux 6 et 7 illustrent ces résultats.

	groupe		
	diabétiques	témoins	
	n = 14	n = 14	
VEMS			
n	14	14	P < 0.001
moyenne (std)	73.87 (22.93)	100.03 (17.03)	
min - médiane – max	37.90 - 71.30 - 124.90	79.30 - 93.85 - 135.10	
LCI			
n	13	12	P = 0.034
moyenne (std)	7.96 (1.70)	6.53 (1.25)	
min - médiane - max	4.84 - 7.74 - 10.69	4.35 - 6.28 - 8.57	

Tableau 6 : Comparaison des valeurs moyennes de VEMS (%) et LCI en 2013 entre diabétiques et témoins. (une valeur de LCI était manquante chez 1 patient diabétique et chez 2 patients témoins).

	groupe		
	diabétiques n = 14	intolérants n = 13	
VEMS			
n	14	13	P = 0.061
moyenne (std)	73.87 (22.93)	86,12 (13,2)	
min - médiane – max	37.90 - 71.30 - 124.90	62,10 - 87,60 - 104,70	
LCI			
n	13	12	P = 0.463
moyenne (std)	7.96 (1.70)	7,95 (3,02)	
min - médiane - max	4.84 - 7.74 - 10.69	5,38 - 6.87 – 14,39	

Tableau 7 : Comparaison des valeurs moyennes de VEMS (%) et LCI en 2013 entre diabétiques et intolérants. (une valeur de LCI était manquante chez 1 diabétique et chez 1 intolérant).

La figure 19 montre le VEMS moyen en 2013, par tranche d'âge et dans chaque groupe de tolérance glucidique. Le VEMS moyen était d'autant plus faible que l'âge était avancé, et ceci, quel que soit la catégorie de tolérance glucidique. Néanmoins, pour toutes les tranches d'âge, le VEMS restait meilleur dans le groupe des témoins par rapport aux diabétiques et aux intolérants avec une différence significative entre diabétiques et témoins pour la tranche d'âge « 10-15 ans » ($p = 0,0039$) mais pas pour la tranche d'âge « > 15 ans » ($p=0,1$). La comparaison pour la tranche d'âge « ≤ 10 ans » n'a pu être faite, du fait des petits effectifs dans ce sous-groupe.

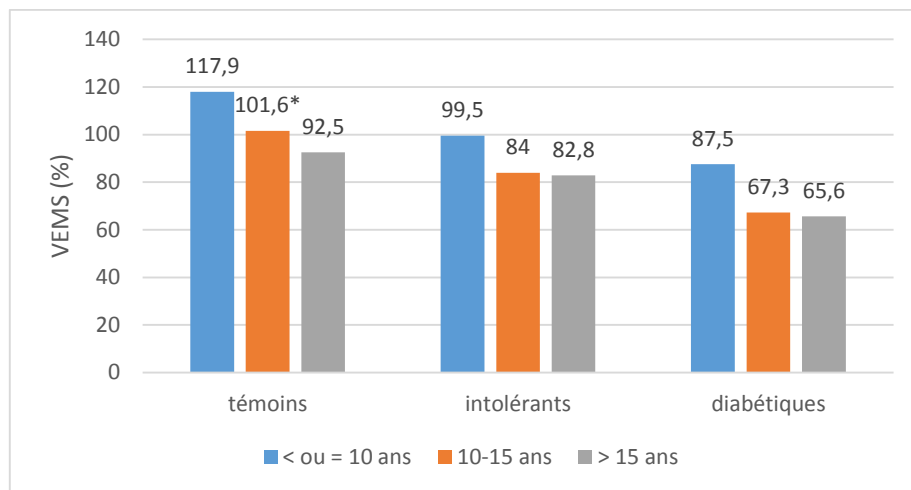


Figure 19 : VEMS moyen (%) en 2013, par tranche d'âge et selon la catégorie de tolérance glucidique (*p significatif pour la comparaison témoins/diabétiques)

La figure 20 permet d'apprécier l'évolution du VEMS moyen annuel, chez les patients et les témoins, 7 ans avant le diagnostic de diabète. La tendance est celle d'un VEMS moyen meilleur chez les témoins sur toute la période d'étude, avec un écart qui s'accroît entre les 2 groupes, 3 ans avant le diagnostic de diabète et continue jusqu'au diagnostic de diabète. Le VEMS moyen au diagnostic était significativement plus faible chez les diabétiques par rapport aux témoins (VEMS = 69,4% contre 95,61%, $p = 0,001$).

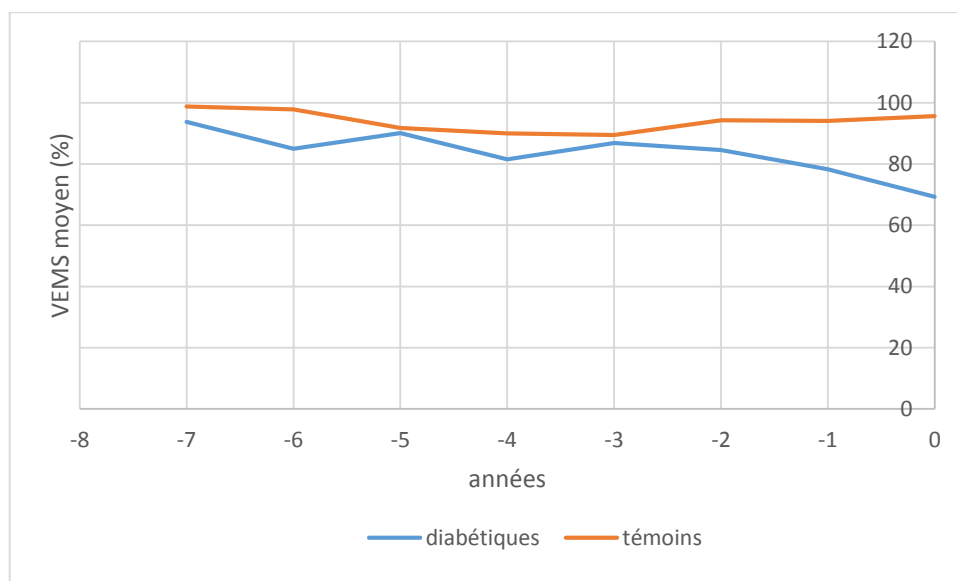


Figure 20 : Évolution du VEMS de « an -7 » à « an 0 » (diagnostic du diabète) pour les témoins et les diabétiques.

2.5. Caractéristiques microbiologiques

Une colonisation bactérienne chronique était significativement plus fréquente chez les diabétiques, à la fois par rapport aux témoins (78,6% contre 28,6%, $p = 0,021$) et par rapport aux intolérants (78,6% contre 30,8%, $p = 0,021$).

Les diabétiques avaient une colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* (57,1%) significativement plus fréquente que les intolérants (15,4%) et les témoins (14,3%). Pour les autres espèces bactériennes, on ne relevait pas de différence significative entre les 3 groupes.

Une colonisation fongique était plus fréquemment observée chez les diabétiques (28,6%), par rapport aux témoins (21,4%) et aux intolérants (7,7%), sans différence significative.

Le pourcentage de sujets présentant une colonisation à *Aspergillus sp* ou une ABPA, ne variait pas de façon significative d'un groupe à l'autre (tableaux 8 et 9).

	groupe				
	diabétiques		témoins		
	n = 14		n = 14		
colonisation bactérienne					
non	3	(21.4%)	10	(71.4%)	P = 0.021
oui	11	(78.6%)	4	(28.6%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					
non	6	(42.9%)	12	(85.7%)	P = 0.046
oui	8	(57.1%)	2	(14.3%)	
<i>Achromobacter sp</i>					
non	14	(100.0%)	14	(100.0%)	P = -
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>					
non	13	(92.9%)	13	(92.9%)	P = 1.000
oui	1	(7.1%)	1	(7.1%)	
<i>SAMR</i>					
non	12	(85.7%)	13	(92.9%)	P = 1.000
oui	2	(14.3%)	1	(7.1%)	
colonisation fongique					
non	10	(71.4%)	11	(78.6%)	P = 1.000
oui	4	(28.6%)	3	(21.4%)	
<i>Aspergillus sp</i>					
non	13	(92.9%)	14	(100.0%)	P = 1.000
oui	1	(7.1%)	0	(0.0%)	
ABPA					
non	11	(78.6%)	11	(78.6%)	P = 1.000
oui	3	(21.4%)	3	(21.4%)	

Tableau 8 : Comparaison des colonisations bactérienne, fongique et de l'ABPA entre diabétiques et témoins.

	groupe				
	diabétiques		intolérants		
	n = 14		n = 13		
colonisation bactérienne					
non	3	(21.4%)	9	(69.2%)	P = 0.021
oui	11	(78.6%)	4	(30.8%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					
non	6	(42.9%)	11	(84.6%)	P = 0.046
oui	8	(57.1%)	2	(15.4%)	
<i>Achromobacter sp</i>					
Non	14	(100.0%)	13	(100.0%)	P = -
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>					
non	13	(92.9%)	12	(92.3%)	P = 1.000
oui	1	(7.1%)	1	(7.7%)	
<i>SAMR</i>					
non	12	(85.7%)	12	(92.3%)	P = 1.000
oui	2	(14.3%)	1	(7.7%)	
colonisation fongique					
non	10	(71.4%)	12	(92.3%)	P = 0.326
oui	4	(28.6%)	1	(7.7%)	
<i>Aspergillus sp</i>					
non	13	(92.9%)	13	(100.0%)	P = 1.000
oui	1	(7.1%)	0	(0.0%)	
ABPA					
non	11	(78.6%)	13	(100.0%)	P = 0.222
Oui	3	(21.4%)	0	(0.0%)	

Tableau 9 : Comparaison des colonisations bactérienne, fongique et de l'ABPA entre diabétiques et intolérants.

Le nombre moyen de cures d'antibiotiques par voie intraveineuse sur la période d'étude était significativement plus important chez les diabétiques par rapport aux témoins (5,29 contre 1, p = 0,012) et par rapport aux intolérants (5,29 contre 0,69, p = 0,012).

Le nombre moyen de cures de corticoïdes sur la même période n'était pas différent entre les diabétiques et les témoins (0,64 contre 0,36, p = 0,277) mais significativement plus important pour les diabétiques par comparaison avec les intolérants (0,64 contre 0,08, p = 0,034). Ces résultats sont illustrés dans les tableaux 10 et 11.

3 sujets diabétiques ont été traités par corticoïdes sur une période de plus de 2 mois, en raison d'une colonisation aspergillaire. Un témoin a aussi reçu une corticothérapie prolongée en raison d'une ABPA. Aucun sujet intolérant au glucose n'a été traité plus de 2 mois par corticoïdes.

	groupe		
	diabétiques	témoins	
	n = 14	n = 14	
cures d'antibiotiques IV			
n	14	14	P = 0.012
moyenne (std)	5.29 (7.41)	1.00 (1.84)	
min - médiane – max	0.00 - 3.00 - 28.00	0.00 - 0.00 - 6.00	
cures de corticoïdes			
n	14	14	P = 0.277
moyenne (std)	0.64 (0.84)	0.36 (0.74)	
min - médiane - max	0.00 - 0.00 - 2.00	0.00 - 0.00 - 2.00	

Tableau 10 : Comparaison du nombre de cures d'antibiotiques IV et de corticoïdes entre diabétiques et témoins sur la période d'étude.

	groupe		
	diabétiques n = 14	intolérants n = 13	
cures d'antibiotiques IV			
n	14	13	P = 0.012
moyenne (std)	5.29 (7.41)	0.69 (0.75)	
min - médiane – max	0.00 - 3.00 - 28.00	0.00 - 1.00 - 2.00	
cures de corticoïdes			
n	14	13	P = 0.034
moyenne (std)	0.64 (0.84)	0.08 (0.28)	
min - médiane - max	0.00 - 0.00 - 2.00	0.00 - 0.00 - 1.00	

Tableau 11 : Comparaison du nombre de cures d'antibiotiques et de corticoïdes entre diabétiques et intolérants sur la période d'étude.

2.6. Caractéristiques nutritionnelles et staturales

2.6.1. Données auxologiques

Le poids moyen en 2013 était à -0,64 DS chez les diabétiques, -0,27 DS chez les intolérants et 0,47 DS chez les témoins. Il était significativement plus faible chez les diabétiques par rapport aux témoins ($p=0,04$) mais pas par rapport aux intolérants ($p = 0,467$) (tableaux 12 et 13).

La figure 21 montre l'évolution du poids moyen chez les diabétiques et les témoins, sur une période de 7 ans avant le diagnostic de diabète. La courbe de poids s'infléchit progressivement chez les diabétiques, 2 ans avant le diagnostic de diabète et cette tendance se poursuit jusqu'au diagnostic de diabète. C'est d'ailleurs au moment du diagnostic de diabète (« an 0 »)

que l'écart maximal de poids est observé entre les deux groupes (-0,59 DS contre 0,66 DS respectivement, $p = 0,03$).

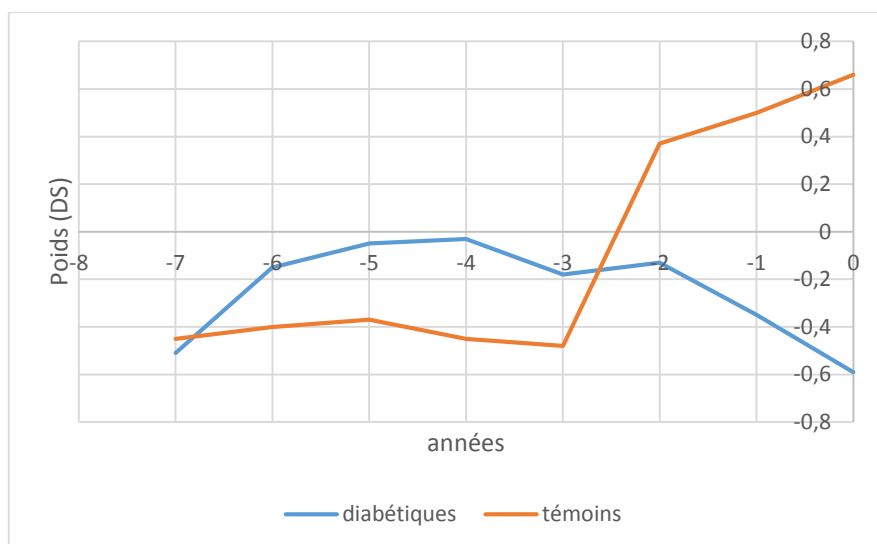


Figure 21 : Évolution du poids de « an -7 » à « an 0 » (diagnostic du diabète) pour les témoins et les diabétiques.

L'IMC moyen en 2013 était significativement plus faible chez les diabétiques par rapport aux témoins (-0,79 DS contre 0,27 DS ; $p = 0,002$) mais cette différence n'était pas retrouvée par comparaison avec le groupe des intolérants (-0,79 contre -0,90, $p = 0,511$).

La figure 22 montre l'évolution de l'IMC moyen, chez les diabétiques et les témoins, sur une période de 7 ans avant le diagnostic de diabète. La même tendance de dégradation de l'IMC 2 ans avant le diagnostic était constatée. L'écart était aussi maximal entre les deux groupes à an 0 (-0,74 DS contre 0,47 DS respectivement, $p = 0,001$).

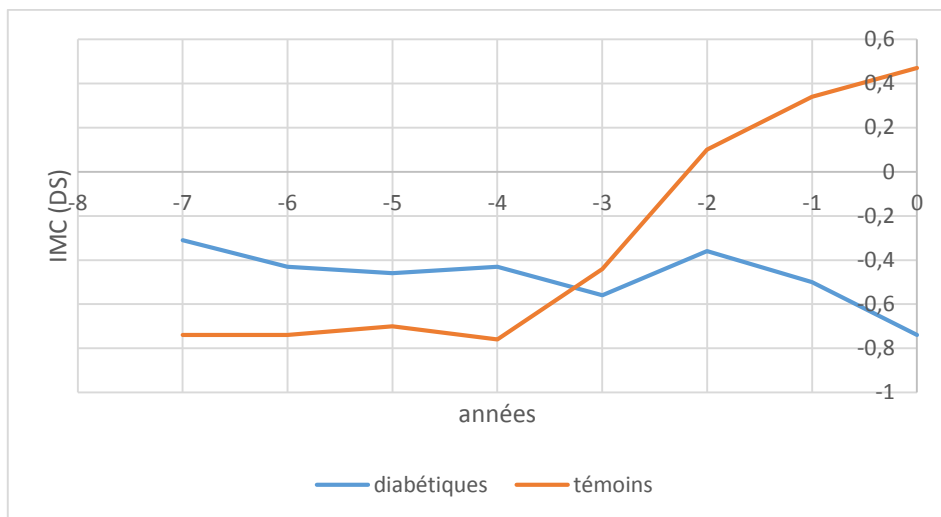


Figure 22 : Évolution de l'IMC de « an -7 » à « an 0 » (diagnostic du diabète) pour les témoins et les diabétiques.

Pour la taille moyenne en 2013, on ne constatait pas de différence entre les diabétiques et les témoins ni entre les diabétiques et les intolérants (tableaux 12 et 13).

La figure 23 montre l'évolution de la taille moyenne chez les diabétiques et les témoins, sur une période de 7 ans avant le diagnostic. Comme pour le poids et l'IMC, on constatait un infléchissement de la courbe de taille deux ans avant le diagnostic de diabète. L'écart était aussi maximal entre les deux groupes au diagnostic sans toutefois que l'on observe de différence significative ($-0,33$ DS contre $0,52$ DS respectivement, $p = 0,120$).

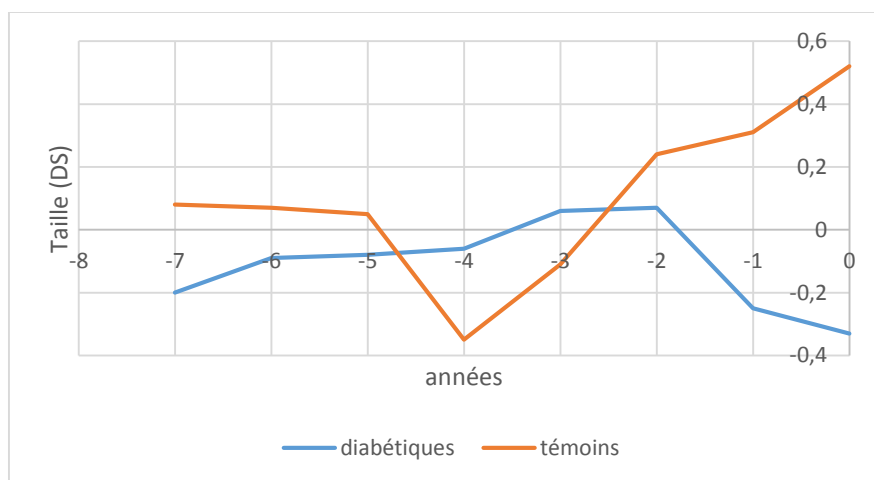


Figure 23 : Évolution de la taille de « an -7 » à « an 0 » (diagnostic du diabète) pour les témoins et les diabétiques.

	groupe		
	diabétiques	témoins	
	n = 14	n = 14	
IMC			
n	14	14	P = 0.002
moyenne (std)	-0.79 (0.82)	0.27 (0.74)	
min - médiane – max	-2.00 - -0.90 - 1.20	-0.80 - 0.20 - 1.30	
poids			
n	14	14	P = 0.004
moyenne (std)	-0.64 (0.86)	0.47 (1.08)	
min - médiane – max	-1.80 - -1.01 - 1.17	-0.93 - 0.34 - 3.10	
taille			
n	14	14	P = 0.270
moyenne (std)	-0.41 (1.42)	0.32 (1.22)	
min - médiane - max	-3.39 - -0.54 - 1.67	-0.80 - 0.12 - 3.61	

Tableau 12 : Comparaison des valeurs moyennes de poids, taille et IMC en 2013 entre diabétiques et témoins.

	groupe		
	diabétiques n = 14	intolérants n = 13	
IMC			
n	14	13	P = 0.511
moyenne (std)	-0.79 (0.82)	-0.90 (1.02)	
min - médiane – max	-2.00 - -0.90 - 1.20	-2.50 - -1.10 - 1.80	
poids			
n	14	13	P = 0.467
moyenne (std)	-0.64 (0.86)	-0.27 (1.29)	
min - médiane – max	-1.80 - -1.01 - 1.17	-2.14 - -0.67 - 2.05	
taille			
n	14	13	P = 0.344
moyenne (std)	-0.41 (1.42)	0.25 (1.51)	
min - médiane - max	-3.39 - -0.54 - 1.67	-1.87 - -0.08 - 3.30	

Tableau 13 : Comparaison des valeurs moyennes de poids, taille et IMC en 2013 entre diabétiques et intolérants.

2.6.2. Données diététiques

Les apports caloriques journaliers moyens étaient à 129,96% des besoins théoriques pour l'âge et le poids pour les diabétiques, 142,31% pour les témoins et 119,77% pour les intolérants au glucose. La répartition des glucides, lipides et protides était similaire entre les trois groupes ; en moyenne 47,63% de glucides, 36,94% de lipides et 15,43% de protides par jour.

La figure 24 montre la répartition des différents types de nutrition pour chaque groupe de tolérance glucidique. 78,6% des témoins avaient une alimentation standard contre 61,5% pour les intolérants et 42,9% pour les diabétiques. 35,7% des diabétiques bénéficiaient d'une nutrition entérale administrée par l'intermédiaire d'une gastrostomie pour tous les patients concernés par ce mode de nutrition. Un seul patient, en l'occurrence diabétique, était nourri par nutrition parentérale, mais non exclusivement, sur *port à cath*.

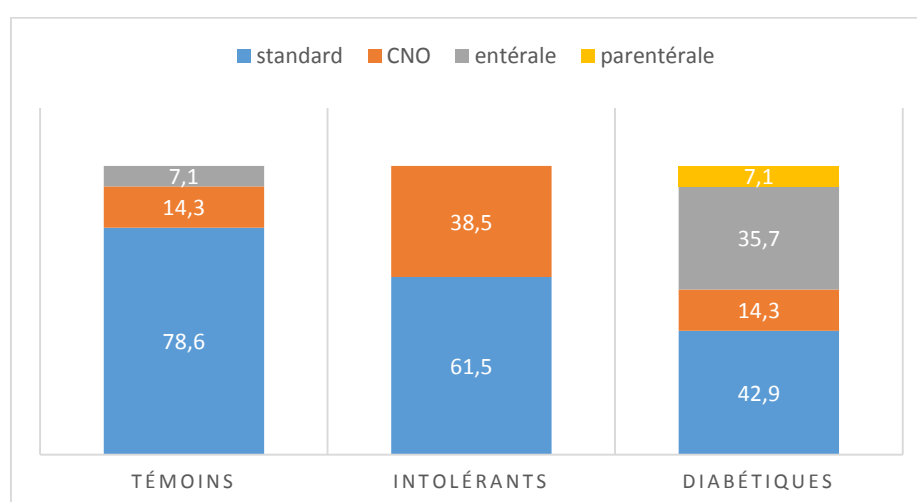


Figure 24 : Type de nutrition usuelle en 2013 (en % de patients) pour chaque catégorie de tolérance glucidique.

2.7. Effets de l'insulinothérapie

Un an après le début de l'insulinothérapie, on constatait une amélioration du VEMS moyen de 69,24% à 77,27% (figure 25).

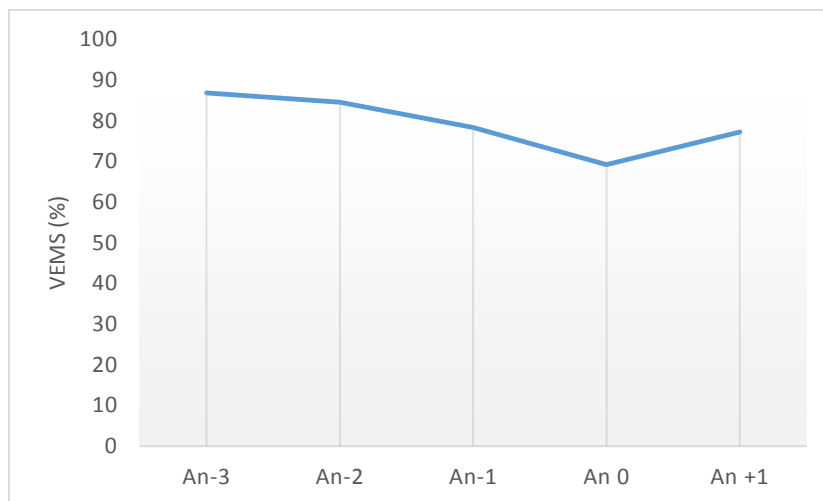


Figure 25 : Tendance d'évolution du VEMS (%) après un an d'insulinothérapie.

En revanche, le poids et la taille continuaient à se dégrader un après le début du traitement : -0,59 DS au diagnostic contre -0,75 DS un an plus tard pour le poids et -0,33 DS au diagnostic contre -0,79 DS un an plus tard pour la taille. L'IMC restait globalement stable, passant de -0,74 DS à -0,71 DS, un an après la mise en place du traitement par insuline. Ces tendances sont représentées sur la figure 26.

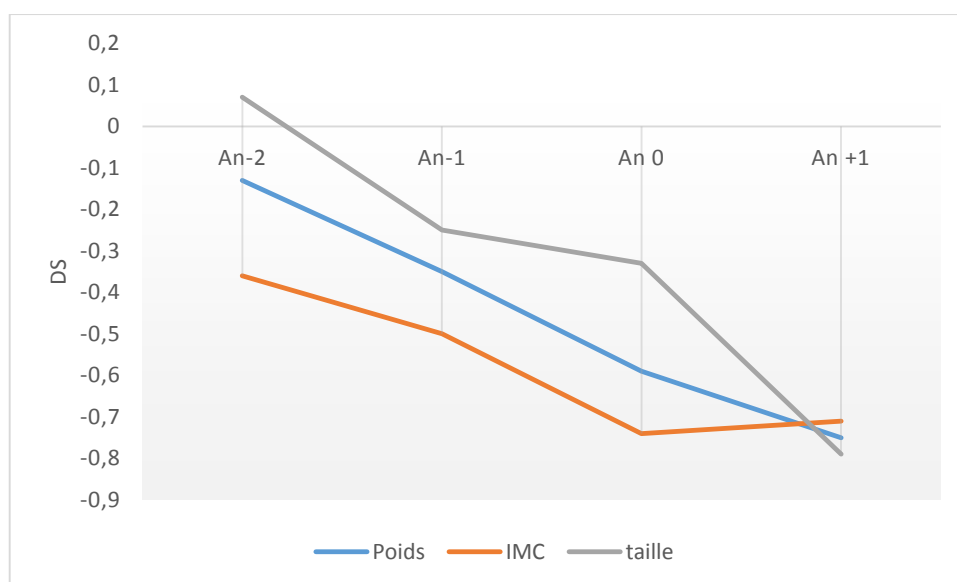


Figure 26 : Tendances d'évolution du poids, de la taille et de l'IMC, après un an d'insulinothérapie.

L'HbA1c moyenne diminuait après un an de traitement, passant de 6,48% à 6%.b

3. Discussion

3.1. Épidémiologie de la cohorte de diabétiques

La prévalence du diabète dans notre étude en 2013 était de 10,1% dans la population globale pédiatrique et par catégorie d'âge, de 1,4% chez les moins de 10 ans et de 8,6% dans la tranche 10-20 ans. Cette prévalence est moindre que celle décrite par Moran *et al.* dans leur cohorte de 527 patients suivis à l'université du Minnesota en 2008 puisque elle était de 2% chez les moins de 10 ans et de 19% chez les 10-19 ans [4]. Elle est néanmoins plus proche des chiffres rapportés par le Registre Français de la mucoviscidose en 2012 pour la tranche d'âge 10-19 ans, qui était rapportée à 9% [2]. Cette différence est peut être liée à des conditions de dépistage différentes dans notre pays.

La population féminine représentait près de deux tiers de la cohorte de diabétiques. Cette prédominance est souvent observée dans les études sur le diabète de la mucoviscidose [38]. Moran *et al.*, retrouvaient en 2009, que la prévalence du diabète chez les femmes était significativement plus importante que chez les hommes pour la seule tranche d'âge, 30-39 ans [4].

3.2. Antécédents familiaux de diabète selon la tolérance glucidique

Dans notre série, les patients diabétiques n'avaient pas plus d'antécédents familiaux de diabète de type 2 (DT2). Cependant, une étude plus large que la nôtre, a comparé l'histoire familiale de diabète de type 2 entre patients CFRD et témoins CF sans diabète, appariés sur l'âge, le sexe et le nombre d'allèles p.Phe508del. La présence d'un diabète de type 2 chez un apparenté au 1^{er} degré ou chez 2 apparentés au 2^{ème} degré était corrélée à la survenue du diabète chez les patients atteints de mucoviscidose [39]. Ce résultat était lié à un variant (allèle T) du gène TCF7L2 (*Transcription Factor 7-Like 2*) qui est connu pour être un facteur de prédisposition génétique du diabète de type 2 [40]. Ce variant allélique était significativement plus fréquent dans le groupe des diabétiques de la mucoviscidose [39].

3.3. Génotype et insuffisance pancréatique exocrine selon la tolérance glucidique

Sur le plan génétique, la proportion de sujets homozygotes pour la mutation p.Phe508del était étonnamment plus faible chez les diabétiques (50%) que parmi les intolérants (77%) et les témoins (57,1%). Ce résultat est discordant avec l'étude de Tofé *et al.* qui retrouvait en 2005 une prévalence d'homozygotes p.phe508del d'autant plus importante que le trouble de la tolérance glucidique était sévère : 56% chez les CFRD, 40% chez les IGT et 23% chez les NGT [41]. A l'inverse, Lannig *et al.* retrouvaient dans leur étude danoise en 1991, que la proportion de sujets diabétiques n'était pas significativement différente entre le groupe homozygote ou hétérozygote pour p.Phe508del. Ainsi la fonction endocrine ne semble pas être liée à la forme homozygote p.Phe508del [42].

Chaque diabétique portait sur ses deux allèles une mutation de classe I ou II qui font partie des 3 classes de mutation les plus fréquemment associées à l'insuffisance pancréatique exocrine, contrairement aux classes IV ou V (annexe 2) [22]. Or, pour certains auteurs, le développement du diabète est fortement lié à l'insuffisance pancréatique exocrine, comme pour Solomon *et al.* qui retrouvaient en 2003 dans leur cohorte de 94 patients CF, que les intolérants et les diabétiques dépistés par HGPO, étaient exclusivement insuffisants pancréatiques et ne portaient que les classes de mutation I, II ou III sur leurs 2 allèles [43]. Dans notre étude, 100% des diabétiques et des intolérants étaient insuffisants pancréatiques.

3.4. Type de nutrition selon la tolérance glucidique

Dans notre série, seulement 42,9% des sujets diabétiques avaient une nutrition standard. 5 diabétiques (35,7%) étaient nourris partiellement par NEDC contre un seul témoin et aucun intolérant. Il est difficile de savoir si le recours à la NEDC est lié à la difficulté de maintenir un statut nutritionnel optimal chez les sujets diabétiques, plus exposés aux problèmes de malabsorption (en lien avec l'insuffisance pancréatique exocrine) et d'hypercatabolisme (en lien avec l'insulinopénie) ; ou bien si la NEDC a précipité la survenue du diabète, car elle apporte de grandes quantités de glucides. Il faut aussi souligner qu'une glycosurie apparaît dès que la glycémie excède 1,80 g/L, entraînant alors une diurèse osmotique avec risque de perte de poids.

3.5. Etat respiratoire, nutritionnel et statural selon la tolérance glucidique

Le VEMS, le poids et l'IMC étaient significativement plus faibles chez les diabétiques par rapport aux témoins, l'année de la découverte du diabète. Ce résultat est en accord avec l'étude prospective de Tofé *et al.*, qui comparait en 2005, les mêmes caractéristiques chez 50 jeunes adultes CF, répartis selon leur catégorie de tolérance glucidique définie par HGPO. L'étude montrait un VEMS et un IMC significativement plus faible chez les diabétiques et les intolérants par rapport aux témoins [41]. Ainsi, il semble évident que l'apparition du diabète aggrave la mucoviscidose. La comparaison l'année du diagnostic du diabète, s'est limitée dans notre étude à celle des diabétiques par rapport aux témoins et n'a pas intégré les intolérants du fait du recueil rétrospectif des données.

La LCI est un outil d'évaluation de l'homogénéité ventilatoire plus performant que la spirométrie qui offre l'avantage d'être utilisable chez l'enfant de moins de 5 ans et de révéler des atteintes pulmonaires précoces, contrairement au VEMS [44]. Le principe est de faire respirer un gaz inerte (azote, sulfure hexafluoride 6 par exemple), utilisé comme traceur, puis de mesurer son élimination par calcul de la LCI correspondant aux nombres de cycles respiratoires nécessaires pour faire descendre la concentration du gaz traceur à 1/40^{ème} de la concentration de départ [45]. En cas de détérioration des parois bronchiques ou de sécrétions bronchiques anormales comme dans la mucoviscidose, la répartition du gaz dans les poumons est inhomogène et le nombre de cycles respiratoires nécessaire pour l'éliminer est plus important. Aurora P *et al.* ont souligné ce phénomène en 2004, dans une étude comparant la LCI entre 22 patients CF et 33 patients témoins. La LCI était significativement plus haute dans le groupe CF et on retrouvait une corrélation inverse entre la LCI et le VEMS. La moitié des patients CF avaient un VEMS normal mais en considérant la LCI, un seul patient avait une distribution ventilatoire normale, témoin que la LCI est un outil de détection précoce des anomalies ventilatoires [46]. Nous avons mis en évidence une LCI significativement plus haute chez les diabétiques comparés aux témoins, ce qui est en faveur d'une détérioration pulmonaire plus marquée chez les diabétiques. Cependant, aucune autre étude étudiant la LCI chez les patients CFRD n'est disponible à l'heure actuelle.

Notre étude a montré une tendance au déclin du VEMS, du poids et de l'IMC chez les diabétiques, survenant 3 ans avant le diagnostic pour le VEMS et 2 ans avant pour le poids et l'IMC. Cette tendance est décrite dans l'étude rétrospective de Lanng *et al.*, qui comparait le poids, l'IMC et le VEMS de 38 CFRD par rapport à 38 CF sur une période de 6 ans avant le diagnostic de diabète. Un déclin significatif du VEMS émergeait chez les diabétiques 1,25 ans avant le diagnostic et 4 ans avant pour le poids et l'IMC [47]. Mohan *et al.* ont aussi rapporté en 2008, dans une étude rétrospective portant sur 42 patients CFRD, une baisse du VEMS de 3,2% par an contre 1,8% par an pour les non diabétiques, sur une période d'étude de 5 ans avant le dépistage du diabète [10].

La comparaison de la taille au diagnostic du diabète, n'a pas révélé de différence significative entre diabétiques et témoins. Une étude prospective italienne a fait le même constat : l'étude incluait 17 patients CF nouvellement diagnostiqués diabétiques et ils étaient appariés à 52 témoins CF non diabétiques, sur l'âge, le sexe et le stade pubertaire de Tanner. La taille et la vitesse de croissance étaient étudiées prospectivement tous les 3 mois jusqu'à obtention de la taille finale (définie par une vitesse de croissance inférieure à 1,5 cm par an). La taille au début de l'étude était plus faible chez les diabétiques sans différence significative avec les témoins. En ce qui concerne la taille finale, elle était aussi plus faible chez les diabétiques, sans différence significative entre les 2 groupes [48].

Comme pour le poids et l'IMC, un infléchissement de la courbe de taille était observé dans notre étude, 2 ans avant le diagnostic de diabète. Cheung *et al.*, ont montré en 2009 dans une étude cas-témoin rétrospective, que la vitesse de croissance des diabétiques devenait significativement plus faible, 2 ans avant le diagnostic [49]. Bien que nous n'ayons pas mesuré la vitesse de croissance, le ralentissement observé de la croissance staturale laisse à penser que la vitesse de croissance s'est aussi altérée avant le diagnostic de diabète.

3.6. Statut microbiologique selon la tolérance glucidique

Une colonisation bactérienne était plus fréquemment observée chez les diabétiques par rapport aux témoins et aux intolérants. Une des explications est qu'une hyperglycémie peut induire une élévation du taux de glucose dans les voies aériennes, favorisant alors la prolifération bactérienne [50,51]. Ainsi, Brennan *et al.* ont montré en 2007, qu'un taux de glucose $\geq 0,5$ mmol/L favorise *in vitro*, la croissance du SAMR tandis qu'un taux de glucose ≥ 4

mmol/L favorise la croissance du *Pseudomonas aeruginosa* [52]. Cette hypothèse est renforcée par une étude de Lanng *et al.* qui montrait que le pourcentage d'ECBC positifs pour *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae* diminuait chez les diabétiques, après l'initiation d'un traitement par insuline [53].

L'évolution naturelle de la mucoviscidose conduit à des épisodes de surinfections bronchiques, indépendamment du niveau de tolérance glucidique. Un diabète peut alors se révéler par augmentation transitoire de la résistance à l'insuline. L'hyperglycémie peut donc être à la fois cause et conséquence des surinfections bronchiques.

Les diabétiques étaient soumis à un nombre significativement plus important de cures d'antibiotiques du fait des colonisations chroniques plus fréquentes.

Concernant les cures de corticoïdes, les diabétiques en ont reçu significativement plus que les intolérants mais cette différence n'était pas retrouvée par comparaison aux témoins car le groupe des témoins comptait 3 patients aux antécédents d'ABPA, chez qui le recours aux corticoïdes a été nécessaire sur la période d'étude.

3.7. Effet de l'insulinothérapie sur les fonctions respiratoire et nutritionnelle

Notre étude suggère une amélioration du VEMS après un an de traitement par insuline, puisque le VEMS moyen est passé de 69,24% au diagnostic contre 77,27%, un an après l'initiation du traitement. Cette tendance n'a pu être confirmée statistiquement du fait de l'analyse en sous-groupe (en l'occurrence les diabétiques seuls) qui fait perdre en puissance statistique. Cette restauration de la fonction respiratoire sous insulinothérapie est aussi décrite dans l'étude de Mohan *et al.*, puisque dès 3 mois après le début de l'insuline et jusqu'à un an après, le VEMS progressait de façon significative par rapport au VEMS au diagnostic. Il diminuait à nouveau après un an de traitement, revenant 3 ans après à une valeur identique à celle précédant la mise sous insuline [10]. L'insuline ne semble donc pas empêcher l'évolution naturelle de la fonction respiratoire dans la mucoviscidose.

Cette même étude retrouvait aussi une amélioration de l'IMC à 3 mois de traitement et cette tendance restait significative jusqu'à l'arrêt du recueil, soit 3 ans après le début de l'insulinothérapie [10]. D'autres études ont montré une restauration de l'IMC sous insuline mais le recul était assez limité, n'excédant pas un an de traitement [32,54]. Notre travail n'a

cependant pas mis en évidence de progression du poids ou de l'IMC, un après le début de l'insuline. La mise en place d'une injection d'insuline peut faire craindre au patient un renforcement du traitement par de nouvelles injections. Le risque est alors un contrôle trop sévère des apports glucidiques pour éviter de multiplier les injections d'insuline. Cette restriction peut se faire aux dépens du poids et de l'IMC et pourrait être une des explications de l'absence d'amélioration de ces 2 paramètres après un an de traitement. De plus, les diabétiques et les intolérants avaient un apport calorique journalier moindre que les témoins, peut-être en lien avec cette restriction, ou imposée par une anorexie plus marquée dans ces deux groupes.

3.8. Fluctuations de la tolérance glucidique

La moitié des intolérants au glucose voyait leur statut glycémique se normaliser, sur l'HGPO réalisée un après. A l'inverse, 4 des 14 diabétiques de notre étude étaient étiquetés « intolérants » sur les HGPO réalisées au préalable. Ces variations de la tolérance glucidique sont décrites dans une étude canadienne prospective de 2010, regroupant 168 patients CF insuffisants pancréatiques, qui ont bénéficié d'au moins deux HGPO sur une période d'étude de 9 ans. A l'issue du 2^{ème} test de dépistage, 70% des patients CF conservaient le même statut glucidique, 17% amélioraient leur statut et 13% le détérioraient. Les auteurs expliquent cela par des variations de la sensibilité à l'insuline, dictées notamment par des épisodes d'exacerbations bronchiques ou des cures de corticoïdes transitoires [55]. L'éducation thérapeutique du patient CF doit être axée sur cette particularité du diabète de la mucoviscidose pour l'inciter à réaliser des auto-contrôles glycémiques dans les situations à risque de déséquilibre glycémique. A l'inverse, les auto-contrôles glycémiques peuvent servir à vérifier l'absence d'hypoglycémie sous insuline si le statut glucidique tend à se restaurer. Ainsi, dans notre série, l'insulinothérapie a pu être interrompue transitoirement chez une patiente, témoin de la labilité de son diabète. La surveillance glycémique est néanmoins restée attentive.

3.9. Intérêt de la mesure continue du glucose

3 diabétiques ont été mis sous insuline sur des excursions glycémiques ≥ 2 g/L révélées par le CGM alors même que l'HGPO réalisée avant était normale. Bien que ces 3 individus ne rentrent pas *stricto sensu* dans la catégorie des diabétiques suivant les critères de l'ADA, l'ISPAD étend l'utilisation du CGM, comme outil diagnostique « conjoint » à l'HGPO, pour définir le diabète [56]. En effet, le CGM est bien corrélé à l'HGPO et reproductible dans le temps [57]. Des anomalies glucidiques précoces, définies par le CGM, ont pu être rapportées comme associées à une altération du poids. Hameed *et al.* ont mené une étude prospective étudiant le poids de 33 enfants CF sur un an et ont réalisé un CGM et une HGPO à l'issu. Les auteurs ont ainsi retrouvé qu'une glycémie $\geq 1,4$ g/L pendant plus de 4,5% du temps de pose du CGM est corrélée à une dégradation du poids (exprimé en DS) dans les 12 mois précédant la réalisation du CGM et de l'HGPO, et ce résultat restait valable dans l'analyse en sous-groupe excluant les diabétiques définis par l'HGPO [58]. Des anomalies glucidiques révélées par le CGM peuvent aussi être associées à une altération de la fonction respiratoire, comme le montrait l'étude de Leclercq *et al.*, en 2013 : les patients présentant au moins un pic glycémique ≥ 2 g/L au CGM avaient un VEMS significativement plus faible que ceux ne présentant pas de pic ≥ 2 g/L [59].

Les excursions glycémiques ≥ 2 g/L retrouvées au CGM sont bien connues chez les sujets CF ne présentant pourtant pas de diabète à l'HGPO, précisément parce que ces excursions sont couramment retrouvées à 30, 60 et 90 minutes du début de l'HGPO mais pas à 120 minutes. Puisque ces excursions ne sont pas normales et semblent associées à une altération de la fonction respiratoire et nutritionnelle, un traitement par insuline, initié à ce stade, pourrait être discuté à cette phase précoce. Sur nos 3 patients définis « diabétiques » sur CGM, 2 avaient précisément une glycémie à H1 de l'HGPO à 2 et 2,63 g/L respectivement. Il pourrait se discuter de réaliser de manière systématique les glycémies aux temps intermédiaires lors des HGPO.

3.10. Intérêt de l'initiation d'un traitement en phase pré-diabétique

Plusieurs études portant sur de petits effectifs ont montré l'intérêt de débiter un traitement avant le stade de diabète. En effet, Mozzillo *et al.* ont montré dans leur étude prospective incluant 22 enfants avec des troubles variés de la glycorégulation, qu'un traitement par

insuline glargine (LANTUS®) à la dose de 0,2 unités/Kg/jour, améliorait le VEMS de 8,8% ($p=0,001$) chez les intolérants au glucose, et diminuait de 42% ($p=0,003$) le nombre d'exacerbations bronchiques à l'issu d'un an de traitement [36]. Dobson *et al.*, en 2002, ont rapporté 4 cas de patients CF, qui présentaient une dégradation inexpliquée de leur état respiratoire et nutritionnel, en l'absence de diabète à l'HGPO, mais avec une auto-surveillance glycémique retrouvant des pics ≥ 2 g/L à plusieurs reprises sur la journée. L'insulinothérapie permettait d'améliorer le poids et le VEMS, après 3 mois de traitement, suggérant que les signes cliniques d'un déficit en insuline peuvent précéder l'apparition du diabète à l'HGPO et que débuter un traitement à ce stade pourrait être bénéfique [37].

3.11. Limites de l'étude

Notre étude a intégré de petits effectifs du fait du caractère rare des troubles de la tolérance glucidique au sein d'une cohorte d'enfants présentant déjà une pathologie peu répandue. De ce fait, nous n'avons pas pu comparer statistiquement certaines données au sein du sous-groupe des diabétiques. C'était notamment le cas pour la comparaison de leur VEMS, poids, taille, IMC et HbA1c entre l'année du diagnostic et un an après la mise sous insuline. Nous avons aussi été confronté à une autre difficulté liée au fait que le diagnostic de diabète a été posé à la fin de l'année 2013 pour un diabétique, rendant impossible l'évaluation de l'effet de l'insuline avec un recul d'un an.

Le caractère rétrospectif de l'étude a parfois compliqué le recueil des données respiratoires et nutritionnelles, 7 ans avant le diagnostic de diabète. Ce recul était parfois insuffisant chez les patients pour lesquels l'intervalle de temps entre le diagnostic de la mucoviscidose et celui du diabète était inférieur à 7 ans ou pour lesquels l'EFR n'était pas réalisable en raison du jeune âge.

Enfin, les critères de diagnostic du diabète utilisés dans notre centre, ne répondaient pas toujours de façon stricte aux critères de l'ADA.

Conclusion

Le diabète est devenu, avec l'allongement de l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose, une des comorbidités les plus fréquemment associées. Son dépistage marque un tournant dans la maladie, du fait de la dégradation respiratoire et métabolique qu'il implique. Notre étude a confirmé ce déclin et a tenté de souligner les difficultés à définir le diabète et à décider de l'initiation d'un traitement par insuline, qui s'ajoute à un arsenal thérapeutique déjà chargé. Beaucoup de questions restent encore en suspens : l'HGPO est-elle encore la méthode de référence pour définir le diabète? Faut-il rendre la mesure continue du glucose systématique ? Faut-il initier un traitement au stade d'intolérance au glucose ou en cas de dégradation inexplicée des fonctions respiratoires et métaboliques? Quelle est l'efficacité réelle de l'insulinothérapie sur ces mêmes fonctions en considérant un recul suffisamment long ? Autant de questions qui nécessitent de continuer à travailler sur le diabète de la mucoviscidose, par la mise en œuvre d'études portant sur de plus grands effectifs et avec un recul plus important.

Bibliographie

1. Delaisi B. [News in cystic fibrosis]. *Rev Pneumol Clin* 2013;69:225-8.
2. Bellis G, Lemonnier L, Sponga M. Registre français de la mucoviscidose-bilan des données 2012. Vaincre la Mucoviscidose et institut national d'études démographiques (Ined). Paris: 2014.
3. HAS, service évaluation économique et santé publique. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. 2009.
4. 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.
5. Singer RB. Cystic fibrosis mortality: registry data of cystic fibrosis. *J Insur Med* 1997;29:233-9.
6. Adler AI, Shine B, Haworth C, Leelarathna L, Bilton D. Hyperglycemia and death in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1577-8.
7. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010;33:2697-708.
8. Société Française de la mucoviscidose. Groupe de travail Diabète. 2010.
9. Groupe de travail de la Société Française de la Mucoviscidose. Prise en charge et traitement du diabète de la mucoviscidose. 2012.
10. Mohan K, Israel KL, Miller H, Grainger R, Ledson MJ, Walshaw MJ. Long-term effect of insulin treatment in cystic fibrosis-related diabetes. *Respiration* 2008;76:181-6.
11. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15 Suppl 20:65-76.
12. Moran A, Becker D, Casella SJ, Gottlieb PA, Kirkman MS, Marshall BC, et al. Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review. *Diabetes Care* 2010;33:2677-83.
13. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet. Med.* 2004;21:691-6.
14. 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.* 2008;40:502-6.
15. Konrad K, Scheuing N, Badenhop K, Borkenstein MH, Gohlke B, Schöfl C, et al. Cystic fibrosis-related diabetes compared with type 1 and type 2 diabetes in adults. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2013;29:568-75.
16. Bremer AA. The use of insulin in cystic fibrosis-related diabetes: a philosophical difference from the use of insulin in type 1 and type 2 diabetes. *Pediatr. Pulmonol.* 2012;47:1039-41.

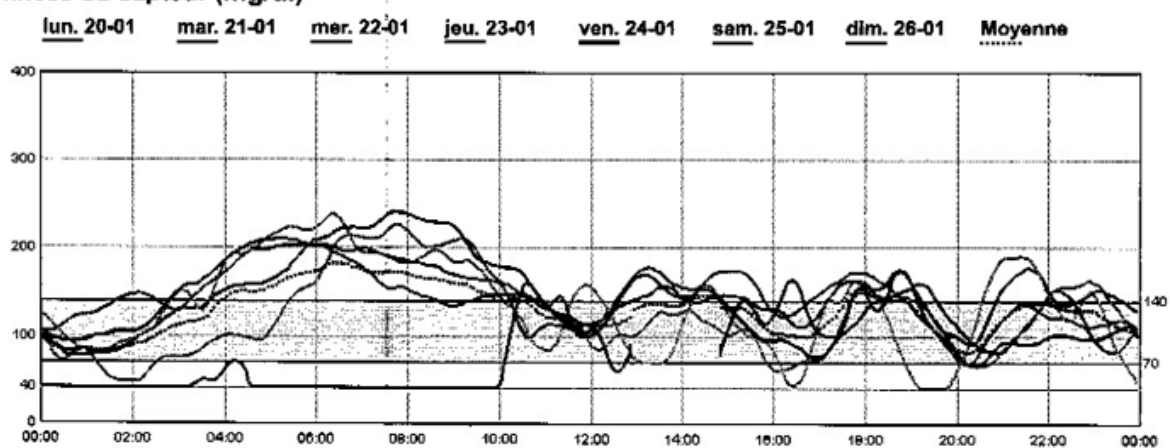
17. Gottlieb PA, Yu L, Babu S, Wenzlau J, Bellin M, Frohnert BI, et al. No relation between cystic fibrosis-related diabetes and type 1 diabetes autoimmunity. *Diabetes Care* 2012;35:e57.
18. Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, Gauthier L, Jeanneret A, Lavoie A, et al. Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab.* 2005;31:221-32.
19. Robert JJ. Diabète de la mucoviscidose. *mt pédiatrie* 2005;vol.8.
20. Couce M, O'Brien TD, Moran A, Roche PC, Butler PC. Diabetes mellitus in cystic fibrosis is characterized by islet amyloidosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996;81:1267-72.
21. Huang C-J, Haataja L, Gurlo T, Butler AE, Wu X, Soeller WC, et al. Induction of endoplasmic reticulum stress-induced beta-cell apoptosis and accumulation of polyubiquitinated proteins by human islet amyloid polypeptide. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007;293:E1656-62.
22. Koch C, Cuppens H, Rainisio M, Madessani U, Harms H, Hodson M, 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.
23. Lanng S, Thorsteinsson B, Pociot F, Marshall MO, Madsen HO, Schwartz M, et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: genetic and immunological markers. *Acta Paediatr.* 1993;82:150-4.
24. Derbel S, Doumaguet C, Hubert D, Mosnier-Pudar H, Grabar S, Chelly J, et al. Calpain 10 and development of diabetes mellitus in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2006;5:47-51.
25. Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson RP. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1991;118:715-23.
26. Hillman M, Eriksson L, Mared L, Helgesson K, Landin-Olsson M. Reduced levels of active GLP-1 in patients with cystic fibrosis with and without diabetes mellitus. *J. Cyst. Fibros.* 2012;11:144-9.
27. Figueroa V, Milla C, Parks EJ, Schwarzenberg SJ, Moran A. Abnormal lipid concentrations in cystic fibrosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002;75:1005-11.
28. 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.
29. Koch C, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G, et al. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2001;32:343-50.
30. 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.
31. 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.
32. 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.

33. O’Riordan SMP, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A, ISPAD Clinical Practice Consensus. Management of cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008;9:338-44.
34. Scheuing N, Badenhoop K, Borkenstein M, Konrad K, Lilienthal E, Laubner K, et al. Why is insulin pump treatment rarely used in adolescents and young adults with cystic fibrosis-related diabetes? *Pediatr Diabetes* 2014.
35. Hardin DS, Rice J, Rice M, Rosenblatt R. Use of the insulin pump in treat cystic fibrosis related diabetes. *J. Cyst. Fibros.* 2009;8:174-8.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Weedon MN. The importance of TCF7L2. *Diabet. Med.* 2007;24:1062-6.
41. Tofé S, Moreno JC, Máiz L, Alonso M, Escobar H, Barrio R. Insulin-secretion abnormalities and clinical deterioration related to impaired glucose tolerance in cystic fibrosis. *Eur. J. Endocrinol.* 2005;152:241-7.
42. Lanng S, Schwartz M, Thorsteinsson B, Koch C. Endocrine and exocrine pancreatic function and the delta F508 mutation in cystic fibrosis. *Clin. Genet.* 1991;40:345-8.
43. Solomon MP, Wilson DC, Corey M, Kalnins D, Zielenski J, Tsui L-C, et al. Glucose intolerance in children with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 2003;142:128-32.
44. Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terrill D, Heilman DK, et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;163:619-23.
45. Horsley A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. *Respir Med* 2009;103:793-9.
46. Aurora P, Gustafsson P, Bush A, Lindblad A, Oliver C, Wallis CE, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2004;59:1068-73.
47. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur. J. Pediatr.* 1992;151:684-7.
48. Bizzarri C, Montemitro E, Pedicelli S, Ciccone S, Majo F, Cappa M, et al. Glucose tolerance affects pubertal growth and final height of children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2014.

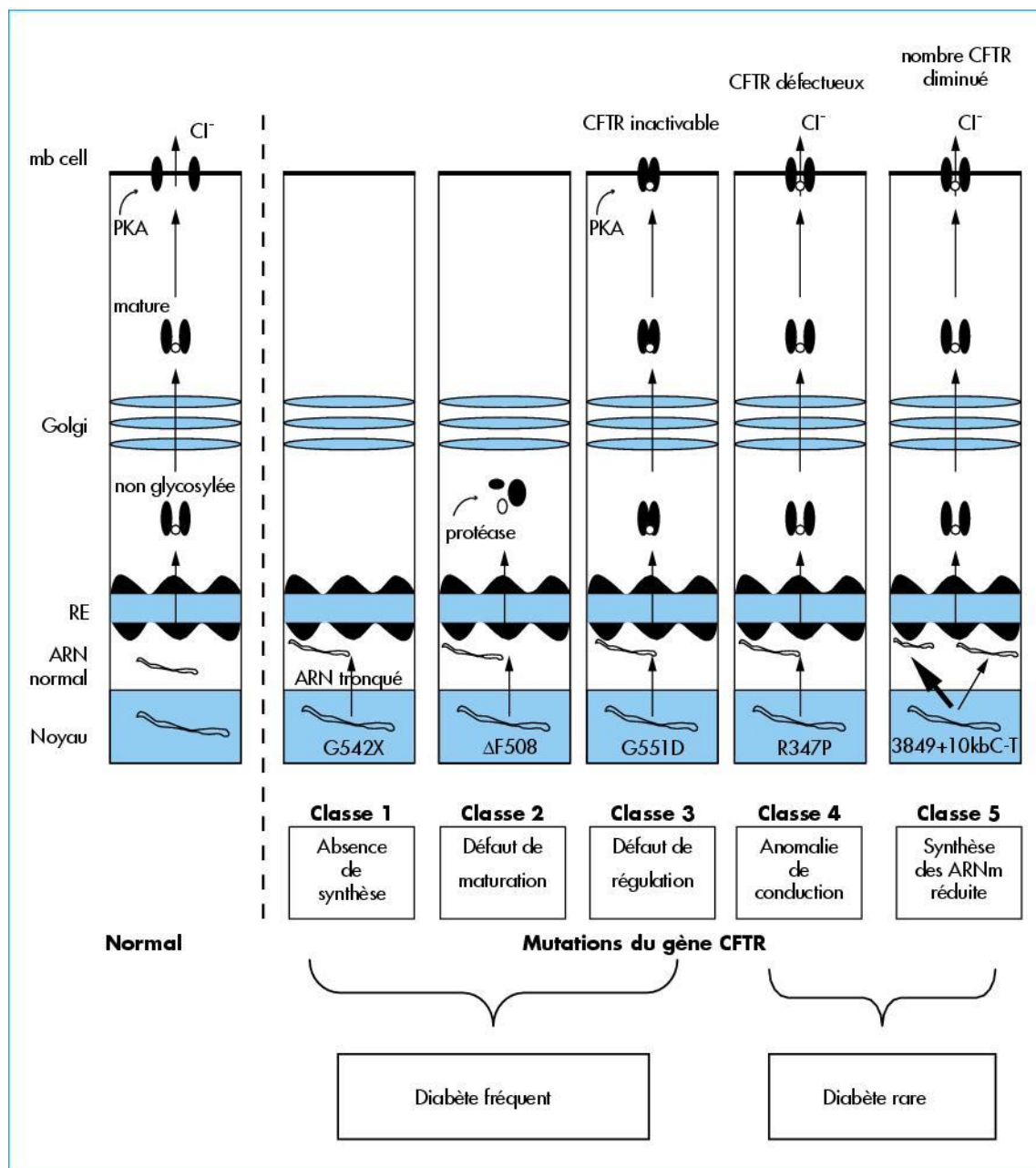
49. Cheung MS, Bridges NA, Prasad SA, Francis J, Carr SB, Suri R, et al. Growth in children with cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr. Pulmonol.* 2009;44:1223-5.
50. Wood DM, Brennan AL, Philips BJ, Baker EH. Effect of hyperglycaemia on glucose concentration of human nasal secretions. *Clin. Sci.* 2004;106:527-33.
51. Philips BJ, Redman J, Brennan A, Wood D, Holliman R, Baines D, et al. Glucose in bronchial aspirates increases the risk of respiratory MRSA in intubated patients. *Thorax* 2005;60:761-4.
52. 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.* 2007;6:101-9.
53. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr.* 1994;83:849-53.
54. Nousia-Arvanitakis S, Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M. Insulin improves clinical status of patients with cystic-fibrosis-related diabetes mellitus. *Acta Paediatr.* 2001;90:515-9.
55. 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.
56. O’Riordan SMP, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009;10 Suppl 12:43-50.
57. O’Riordan SMP, Hindmarsh P, Hill NR, Matthews DR, George S, Greally P, et al. Validation of continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 2009;32:1020-2.
58. 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.
59. 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.* 2013.

Annexes

Données du capteur (mg/dl)



Annexe 1 : Tendances glycémiques quotidiennes sur 7 jours, enregistrées au cours d'un CGM chez un patient nourri par NEDC de 1h à 9h. On constate des pics glycémiques $> 2g/L$ en milieu et fin de NEDC, confirmés plusieurs jours de suite. A la suite de ce CGM, une injection de Novomix 30 a été débutée à la dose de 0,1 unités/kg et réalisée au branchement de la NEDC. A noter que l'HGPO réalisée au préalable avait permis de poser le diagnostic de diabète ($H2=2,28 g/L$). Le CGM a permis de préciser les excursions glycémiques pour choisir au mieux le schéma d'insuline.



Annexe 2 : Classes des mutations du gène CFTR.

G542X = p.Gly542X

$\Delta F508$ = p.Phe508del

G551D = p.Gly551Asp

R347P = p.Arg347Pro

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les enfants atteints de mucoviscidose sont susceptibles de développer des troubles de la tolérance glucidique, au cours de l'histoire naturelle de leur maladie. Le diabète de la mucoviscidose est à l'origine d'une altération des fonctions respiratoires et nutritionnelles et ceci, plusieurs années avant son diagnostic.

L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques respiratoires, nutritionnelles et microbiologiques des enfants atteints de mucoviscidose suivis au CHU de Nancy et présentant un trouble de la glycorégulation au 31 décembre 2013. Une altération des fonctions respiratoires et métaboliques était aussi recherchée, avec un recul de 7 ans maximum avant le diagnostic de diabète.

Cette étude transversale comparait 3 groupes définis au 31 décembre 2013 et issus du CRCM pédiatrique de Nancy : 14 enfants ayant un diabète secondaire à la mucoviscidose, 13 enfants intolérants au glucose et un groupe témoin de 14 enfants appariés aux diabétiques sur l'âge et le sexe. Les paramètres respiratoires (VEMS) et métaboliques (IMC), en 2013, étaient significativement plus faibles dans le groupe diabétique par rapport au groupe témoin ($p < 0,001$ et $p = 0,002$ respectivement). Ces deux paramètres n'étaient pas significativement différents entre diabétiques et intolérants. On notait une tendance à la détérioration du VEMS 3 ans avant le diagnostic de diabète, et 2 ans avant pour l'IMC. La tolérance glucidique était variable puisque 7 intolérants normalisaient leur HGPO, réalisée un an plus tard, et qu'à l'inverse, 4 des diabétiques, avaient une intolérance antérieure au diabète. Ces variations de tolérance étaient fonction du degré d'insulinorésistance.

L'éducation thérapeutique des familles et des enfants atteints de mucoviscidose doit être centrée sur l'auto-surveillance glycémique pour rechercher des troubles de la glycorégulation, en cas de dégradation du poids ou de situations à risque d'induire une insulinorésistance.

TITRE EN ANGLAIS

Glucose abnormalities in cystic fibrosis patients : a transversal study on children followed in Hospital of Nancy in 2013.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2014

MOTS CLEFS : diabète de la mucoviscidose, intolérance au glucose, enfants

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
