



HOPITAL
FOCH

Pour votre santé, Foch s'engage



Le diabète de la mucoviscidose , ses spécificités

Dr F BOUILLOUD
Diabétologie

SOMMAIRE



1. Physiopathologie
2. Signes d'appel
3. Diagnostic / Recommandations de dépistage

La mucoviscidose

Maladie autosomique récessive

1/3500 sujets en France

Manifestations Ensemble des épithéliums de l'organisme

- > Infections respiratoires
- > Affections ORL
- > Hépatobiliaires
- > Digestives
- > Génitales

- **Atteinte pluri organique progressive:**

- 85 % atteinte pancréas exocrine
- 15% atteinte pancréas endocrine= diabète

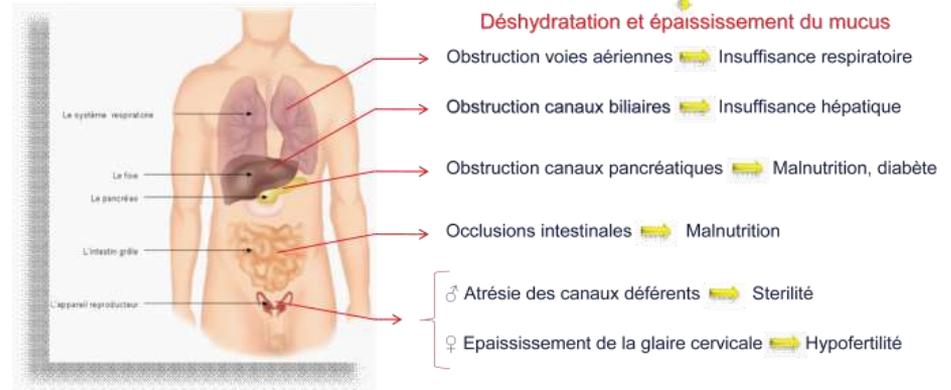
Mutations CFTR concentration trop élevée de chlorure de Na

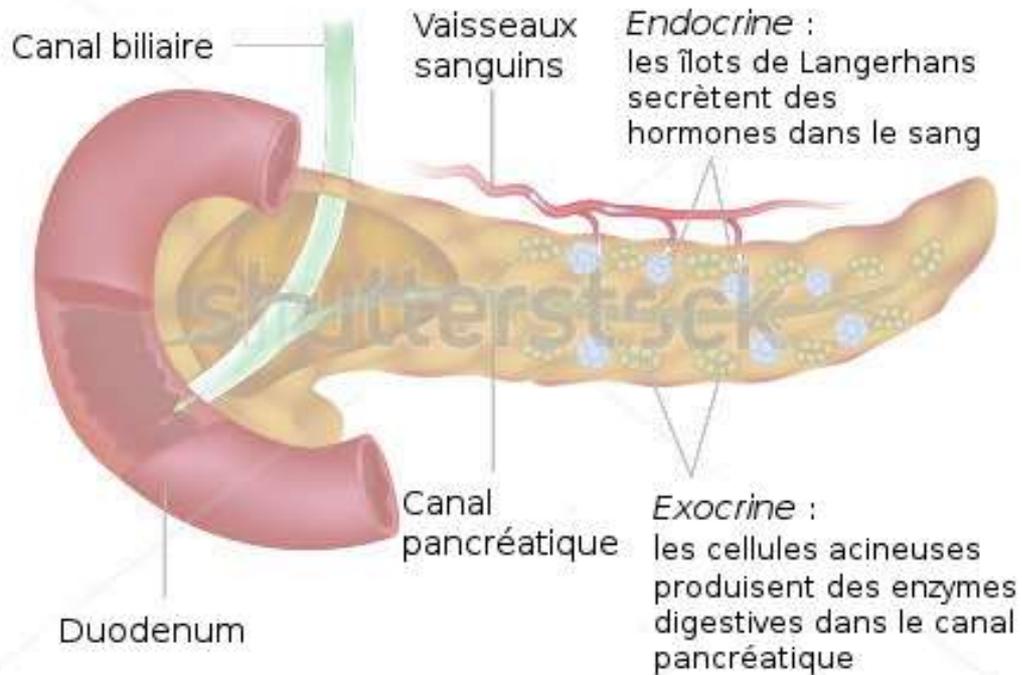
DF 508 70 % des cas

Défaut de la perméabilité aux ions Cl⁻ des cellules épithéliales des glandes exocrines et des voies respiratoires

➤ **Disfonctionnement CFTR** ➡ **Défaut de sécrétion des électrolytes et de l'eau**

↓
Déshydratation et épaissement du mucus





www.shutterstock.com - 147789425

Premiere description par Schwachmann en 1955

Cystic Fibrosis Related Diabetes CFRD

Fibrose Kystique et Diabète

Première description par Schwachmann en 1955:
Cystic Fibrosis Related Diabetes

Type 1: manque de secretion
d'insuline

Type 2: résistance à l'insuline/
Diminution de la sécrétion d'insuline

Epidémiologie du diabète dans la mucoviscidose

Amélioration de la prise en charge et de l'espérance de vie augmente la fréquence

Indicateur de la gravité de la maladie,

effet délétère propre sur la fonction respiratoire

fréquence de diabète et mutation : études contradictoires

CFTR et âge

10% des cas de muco tout âge auront un diabète insulino-prive

1/3 auront une intolérance au glucose

Avant 20 ans 10 % des patients

Après 20 ans 1/3 des patients

après 30 ans 1/2 des patients

Plus précoce chez les femmes

Plus fréquent en cas d'insuffisance exocrine

fn exocrine normale >5 % db

fn exocrine pathologique >15 % db

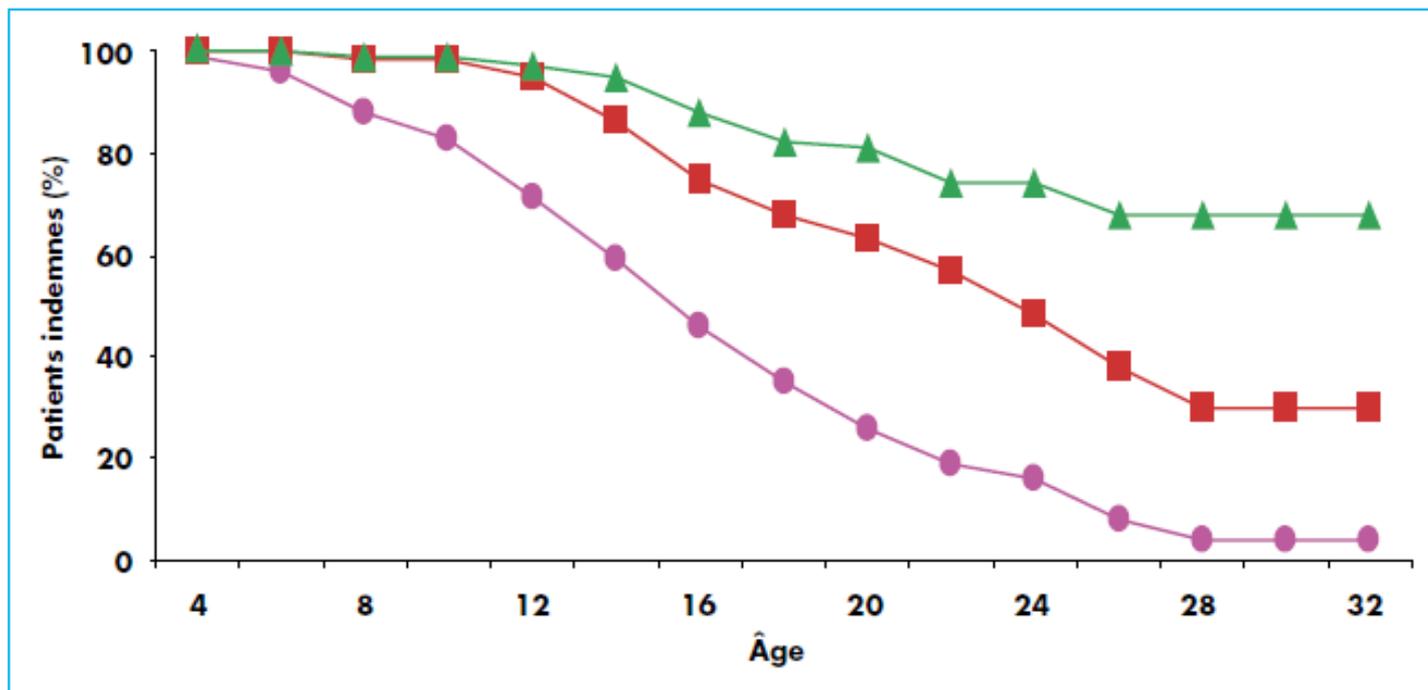


Figure 2. Pourcentage de patients indemnes d'intolérance au glucose (rond mauve), de diabète à l'HGPO (carré rouge) et de traitement par l'insuline (triangle vert) (série personnelle sur 215 patients).

diabète= augmentation de la morbi/mortalité de la mucoviscidose

- Probable indicateur du stade de la maladie
- Effet propre de l'hyperglycémie et de la carence en insuline:
 - Diminution du statut nutritionnel
 - Atteinte de la CV

Physiopathologie au niveau pancréatique

Altération mécanique des ilots par la fibrose kystique et la dégénérescence graisseuse

désorganisation (phénomène ischémique au centre de l'îlot primitif)

Amylose cause ou csq de l'hyperglycémie >> Dépôts amyloïdes

Rupture de l'architecture pancréatique

Diminution pondérale cellules B et A et réduction nombre des C

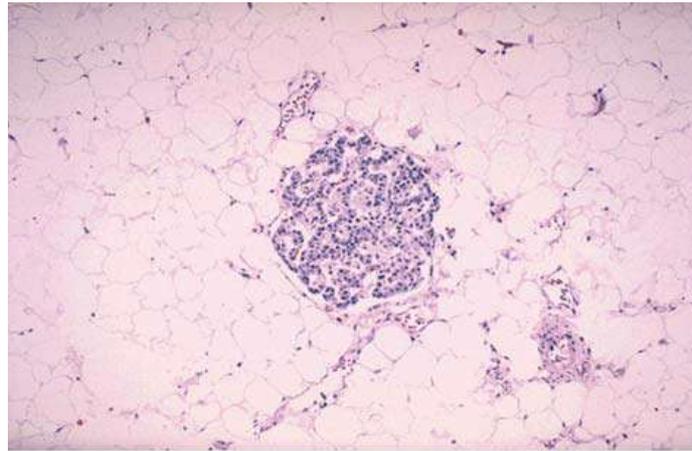
Pas de prolifération ou de néogenèse des cellules B, pas d'insulite

ARN m de CFTR présent dans les cellules centro acinaires et canaux pancréatiques mais pas cellules B

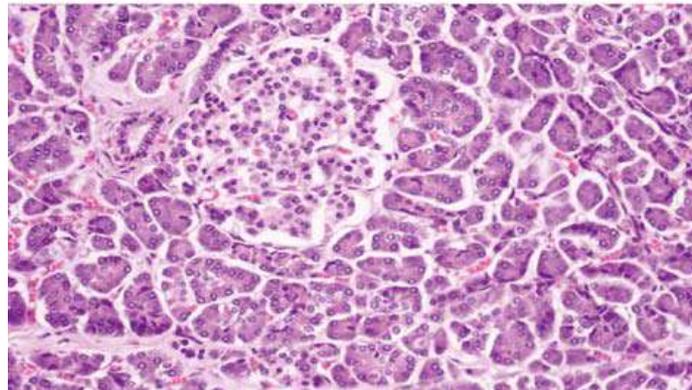
,
Augmentation prévalence des Ac anti ilots (GAD IA2 et ICA)

Augm typage HLA DR3 DR4

Aspect anatomo-pathologique



*îlot de Langerhans du
pancréas dans la
mucoviscidose*



pancréas normal

Au niveau hormonal

Altération du pic précoce d'insulino sécrétion
Sensibilité à l'insuline normale

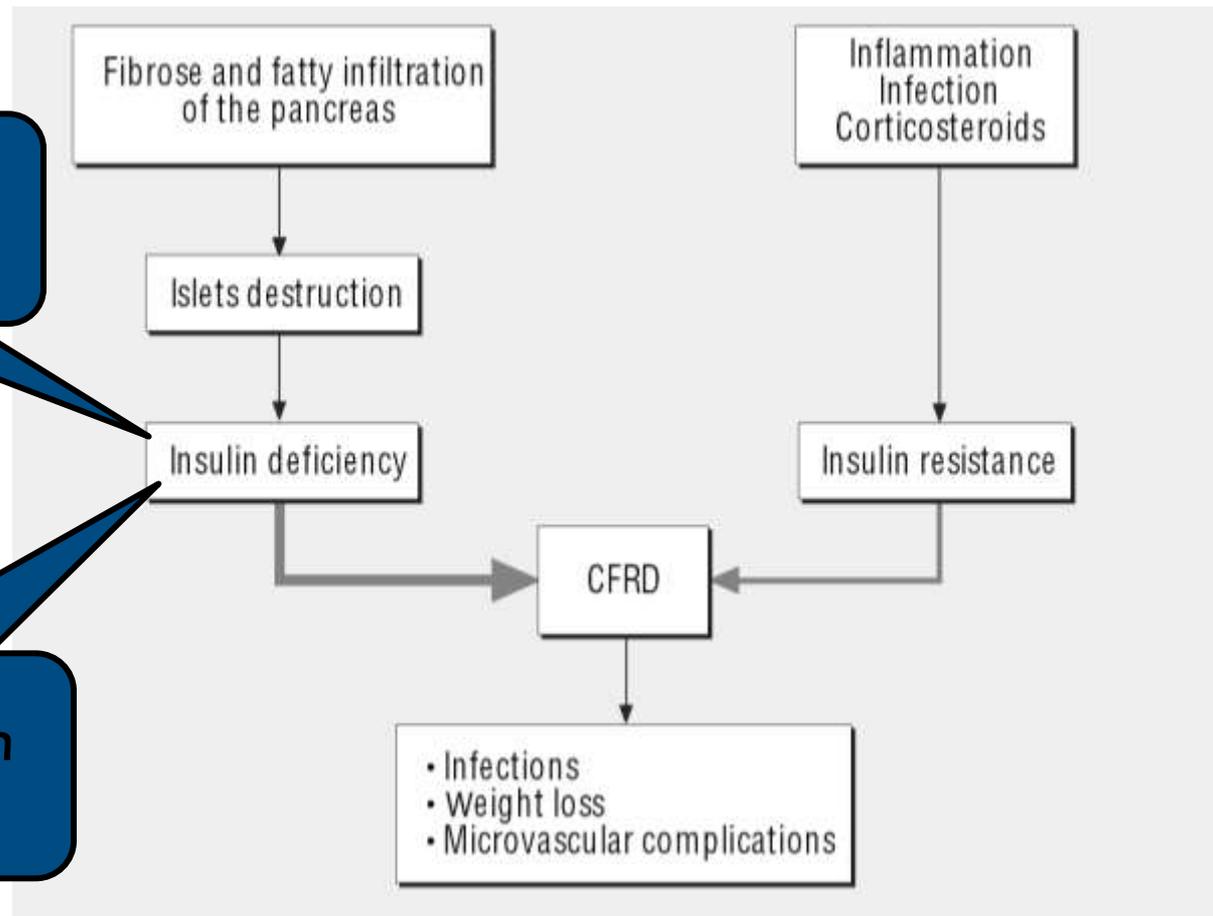
Insulino résistance fluctuante induit par
Fréquentes infections
traitement corticoïdes,
dénutrition,
hyper catabolisme,
nutrition entérale,
dysfonction hépatique >Insulinorésistance hépatique et
augmentation du débit hépatique glucosé

Diminution glucagon base et post arginine

Diminution GIP et GLP1 (liée au déficit exocrine) hyperglycémies post prandiales précoces

Oxydative stress

CFTR mutation in beta cell



Au niveau cellulaire

Dysfn cfr

**modifications des échanges chlores responsables d'une altération de la
dépolariation membranaire**

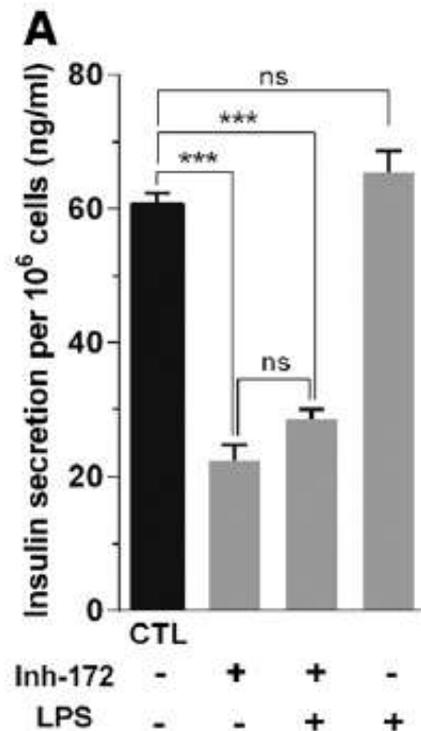
Diminution insulino sécrétion avant l'apparition de la fibrose

Sécrétion insuline CFTR dépendant

Inhibition CFTR

augmentation apoptose c B

dim insulinoscretion par altération exocytose des granules



Cliniquement

Sécrétion d'insuline diminuée et retardée sur un clamp > hypo fonctionnelles d 'abord

Diminution de la première phase de sécrétion d'insuline dans un premier temps avec se à l'insuline normale ou augmentée

puis

CFRD : déficit extrême en insuline et résistance à l'insuline

Sévérité des mutations CFTR et prévalence diabète

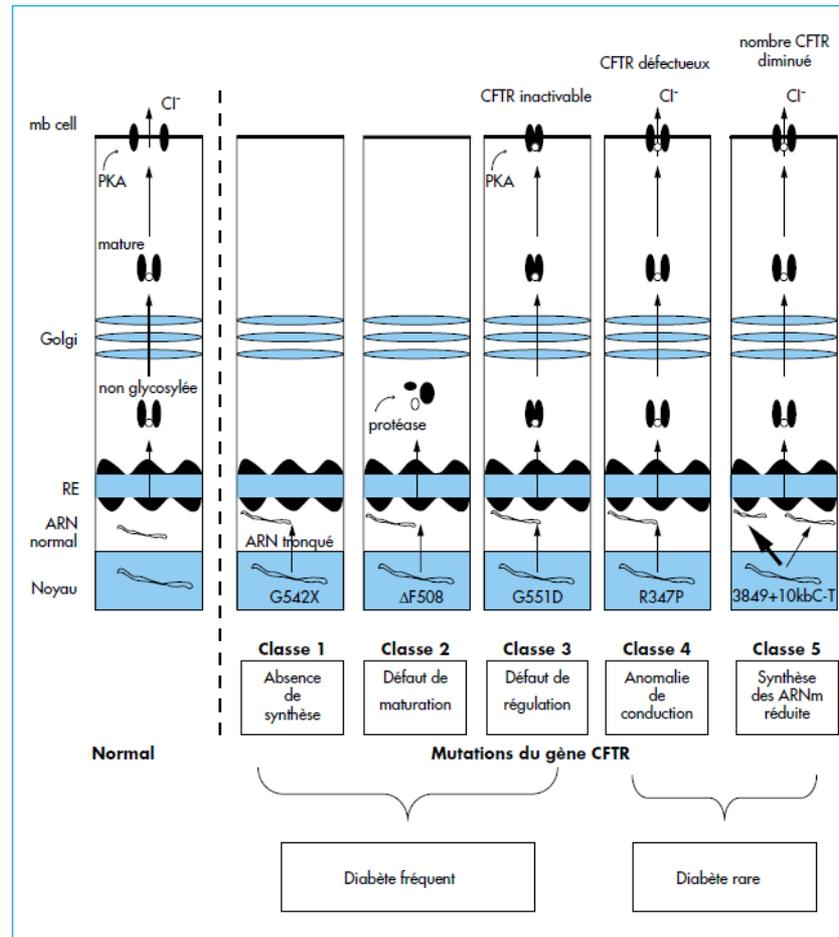


Figure 3. Sévérité des mutations du gène CFTR et prévalence du diabète.

Continuum normal IGT CFRD

Table 2. Abnormal glucose tolerance categories in CF

Category	FPG (mmol/L)	2-h glucose (mmol/L)	Notes
Normal (NGT)	<7.0	<7.8	All glucose levels <11.1
Indeterminate (INDET)	<7.0	<7.8	Mid-OGTT glucose ≥ 11.1
Impaired (IGT)	<7.0	7.8–11.1	
CFRD FH–	<7.0	≥ 11.1	
CFRD FH+	≥ 7.0		

FPG = fasting plasma glucose; FH = fasting hyperglycemia; CFRD, cystic fibrosis-related diabetes; OGTT, oral glucose tolerance test.

Diagnostic / les signes d'appel

Symptômes rares

Sd PUPD rarement cétosique (moins que le DT1) car persistance insuline et déficit glucagon

Incapacité à maintenir un poids malgré apports alimentaires corrects

Retard de croissance

Retard pubertaire

Aggravation de la fonction respiratoire



Dépistage annuel

L'intolérance au glucose précède de plusieurs années le diabète

GAJ > 7 mmol/L à 2 reprises (ne dépiste pas les PP soit la moitié des patients)

GPP > 11 mmol/L

Plusieurs facteurs simples

***HbA1c dim par dénutrition, affirme le diag si > 6,5 % mais tardif**

***fructosamine**

*** glycosurie non**

**HGPO 75 g avec 2 temps: glycémie à 2 h supérieure à 2g/L
entre 7,8 et 11 mmol/L IGT**

Les méthodes classiques

HGPO 75 g T0 T2 h

**Correlée à
Déclin de la fonction respiratoire des 4 prochaines années**

Risque de mort

Risque de complication microangiopathiques

En pratique

À faire en période stable (6 semaines après exacerbations)

A jeun depuis 8 h

**Consommation min de 150 g de glucides les jours précédents
1.75 g/kg de poids de glucose**

A compter de 10 ans

Chez Femmes enceintes à faire à 12-16 puis 24-28SG

Seulement 22% des HGPO sont réellement réalisées

Les méthodes émergentes

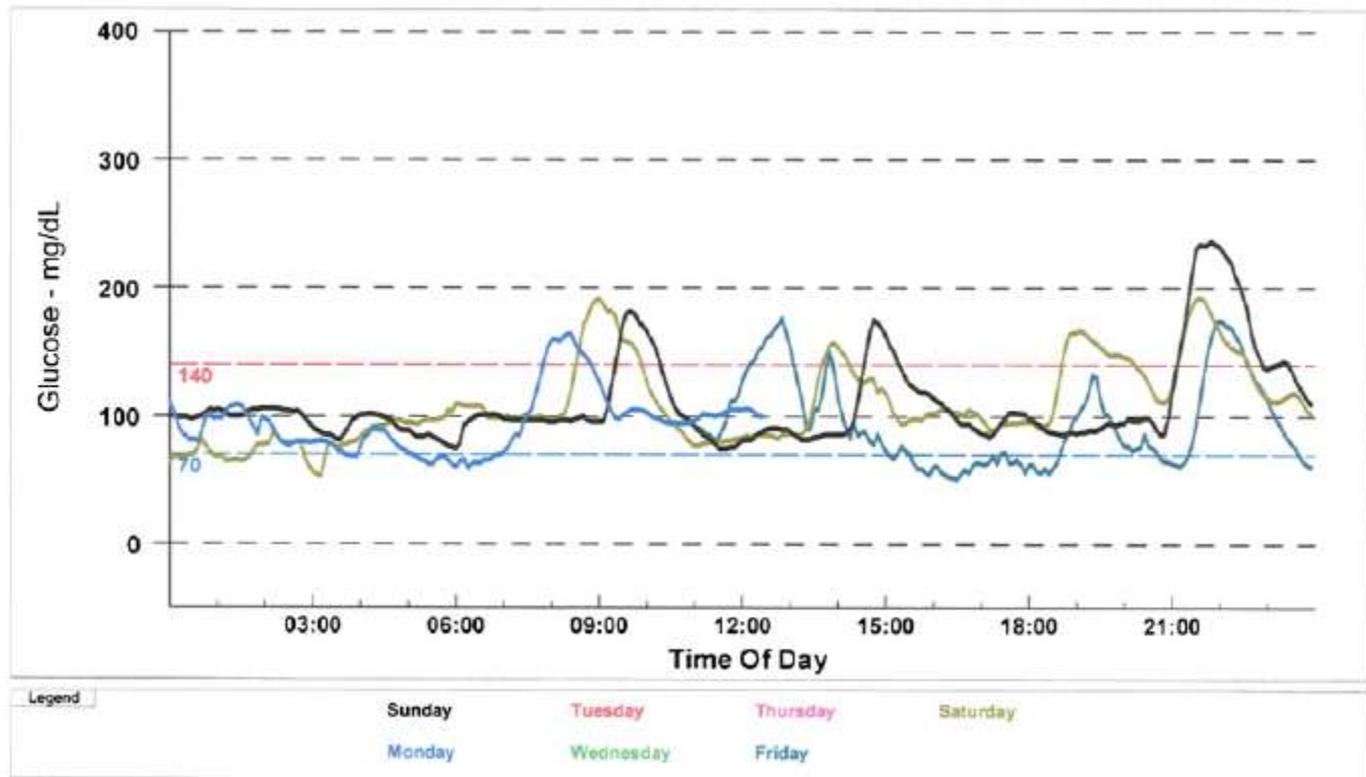
HGPO avec 3 temps



CGM



CGM et dépistage d'anomalies glucidiques mise en évidence de troubles glucidiques non identifiés à l'HGPO



Quels avantages et inconvénients de chaque méthode?

Tableau I. Synthèse des méthodes pour dépister le diabète secondaire à la mucoviscidose.

Test	Avantages	Inconvénients
HGPO 2 heures	<ul style="list-style-type: none"> • Test de dépistage standard. • Permet de cibler l'hyperglycémie postprandiale, plus fréquente que l'hyperglycémie à jeun. • Plus sensible que les autres méthodes de dépistages classiques du diabète (HbA_{1c} et glycémie à jeun). 	<ul style="list-style-type: none"> • Faible adhérence au test par les patients. • Fardeau annuel supplémentaire pour l'équipe des soins (soins et coûts). • Ne considère pas la dégradation clinique associée au DSMV : perte de poids et dégradation de la fonction pulmonaire. • Variabilité importante dans les résultats obtenus.
Glycémie à jeun	<ul style="list-style-type: none"> • Simple. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne détecte pas les hyperglycémies postprandiales, plus fréquentes que les hyperglycémies à jeun dans la MV. • Peu sensible, une valeur normale n'élimine pas un DSMV.
HbA_{1c}	<ul style="list-style-type: none"> • Simple. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sous-estime les glycémies moyennes chez les patients atteints de MV. • Peu sensible, une valeur normale n'élimine pas un DSMV.
Temps intermédiaires de l'HGPO (60 ou 90 minutes)	<ul style="list-style-type: none"> • Ciblent davantage les excursions (pics) glycémiques, fréquentes en MV. • Semblent être associés à une dégradation de la fonction pulmonaire et à une diminution du poids. • Pourraient être une alternative de l'HGPO, ou permettre de réduire sa durée. 	<ul style="list-style-type: none"> • Études de validation et consensus sur le temps et la valeur glycémique de diagnostic sont nécessaires.
Lecture en continu de la glycémie	<ul style="list-style-type: none"> • Donne le profil glycémique détaillé. • Semble être associée à une dégradation de la fonction pulmonaire et à une diminution du poids. • Coût des capteurs en baisse. • Facile à installer et à utiliser. 	<ul style="list-style-type: none"> • Besoin d'un consensus sur les seuils de dépistage (nombre de pics glycémiques, durée, etc.). • Besoin d'études de validation d'envergures ; • Coûts.

HbA_{1c} : hémoglobine glyquée ; MV : mucoviscidose ; DSMV : diabète secondaire à la mucoviscidose ; HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale.

Tableau 1. Caractéristiques générales du diabète de la mucoviscidose, comparées à celles du diabète de type 1 et du diabète de type 2

	Mucoviscidose	Type 1	Type 2
Age de début	Après 15 ans	Avant 20 ans	Après 20 ans
Poids	Maigreur	Normal	Obésité
Sécrétion d'insuline	Très basse	Nulle	Basse
Sensibilité à l'insuline	Variable	Normale ou basse	Très diminuée
Auto-immunité	Non	Oui	Non
Amylose	Oui	Non	Oui
Acidocétose	Rare	Oui	Rare
Microangiopathie	Oui	Oui	Oui
Macroangiopathie	?	Oui	Oui

L'hyperglycémie facteur aggravant de la fonction respiratoire

Augmentation colonisation bactérienne à Pyo en particulier (1)

Diminution de la défense immunitaire- PNN macrophages(1)

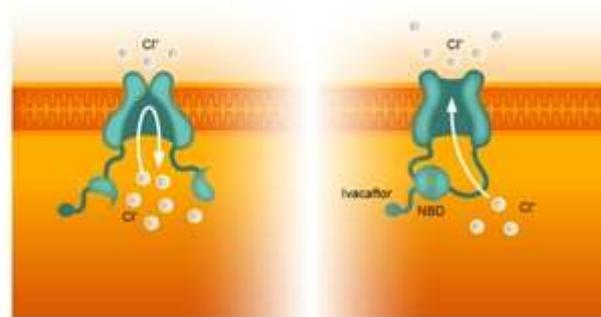
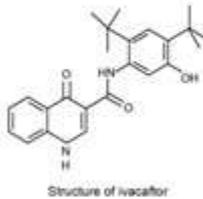
Influe négativement sur la capacité respiratoire dès le stade IGT

Facteur de mortalité (2)

Pas de complications macroangiopathiques

Ivacaftor et diabete

Pourrait contribuer à ralentir ou prévenir la survenue du diabète.



G551D Mutation - Class III gating defect

G551D mutation defect reversed with ivacaftor

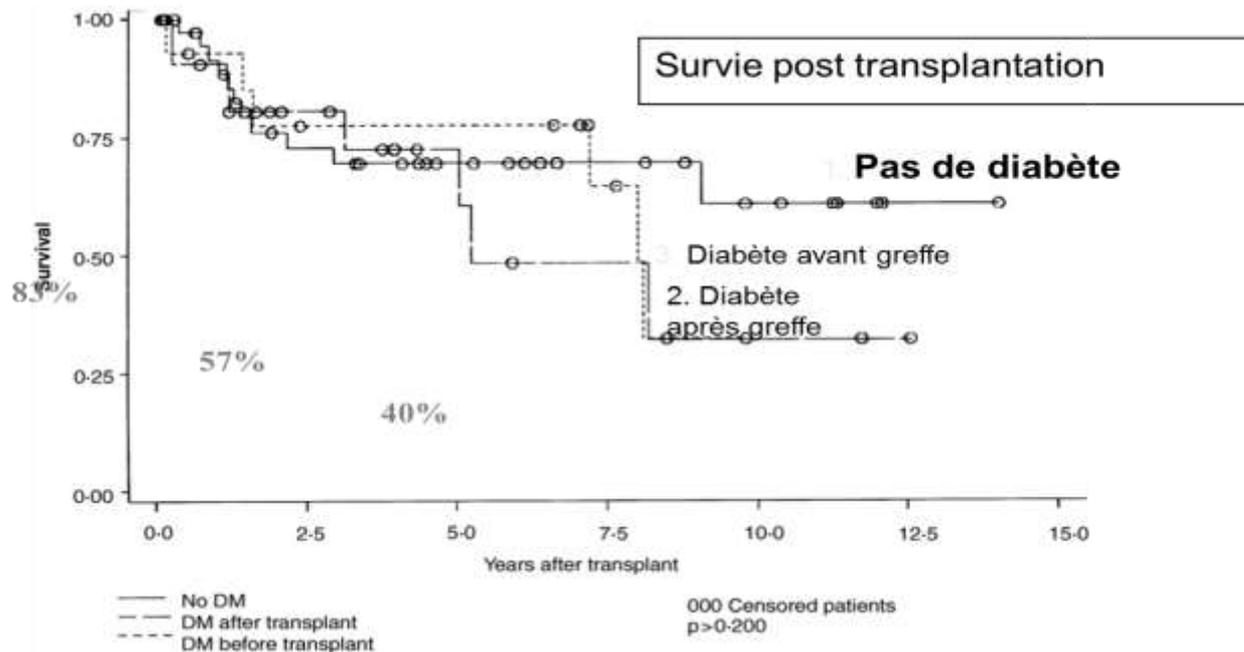
En post greffe

Insulino résistance induite par les traitements

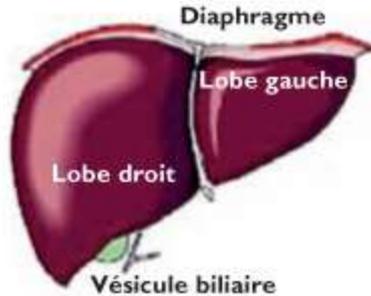
FK

Corticostéroïdes

Insuffisance rénale évolutive



Vue antérieure du foie



Altération de la sécrétion d'insuline

– Effet toxique sur la cellule β



Résistance périphérique majorée

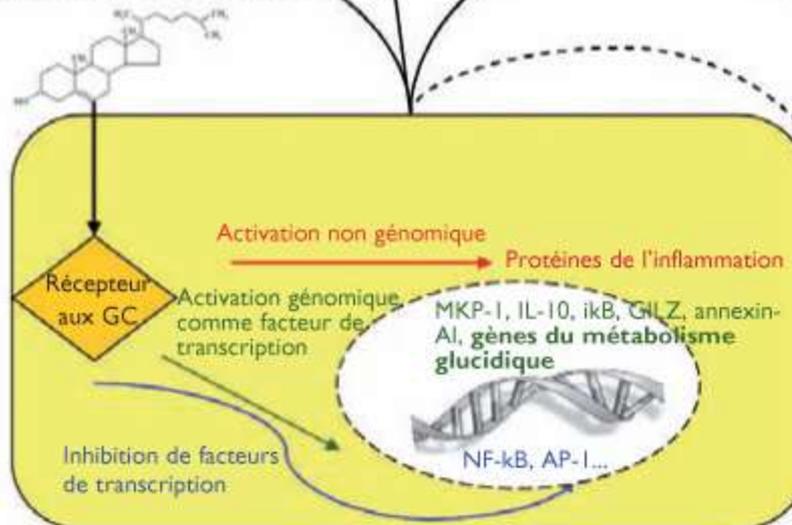
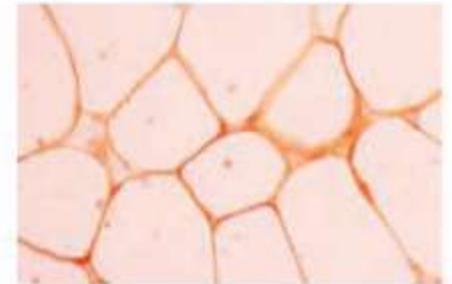
– Inhibition des transporteurs GLUT.4...

Gluconéogenèse hépatique augmentée

– Activation et synthèse d'enzymes spécifiques et limitantes (G6Pase, PEPCK, glycogen synthase...)
– Synthèse augmentée de glucose, stockage du glycogène majoré

Protéolyse/lipolyse

– En synergie avec les autres hormones de stress (catécholamine, glucagon, GH)



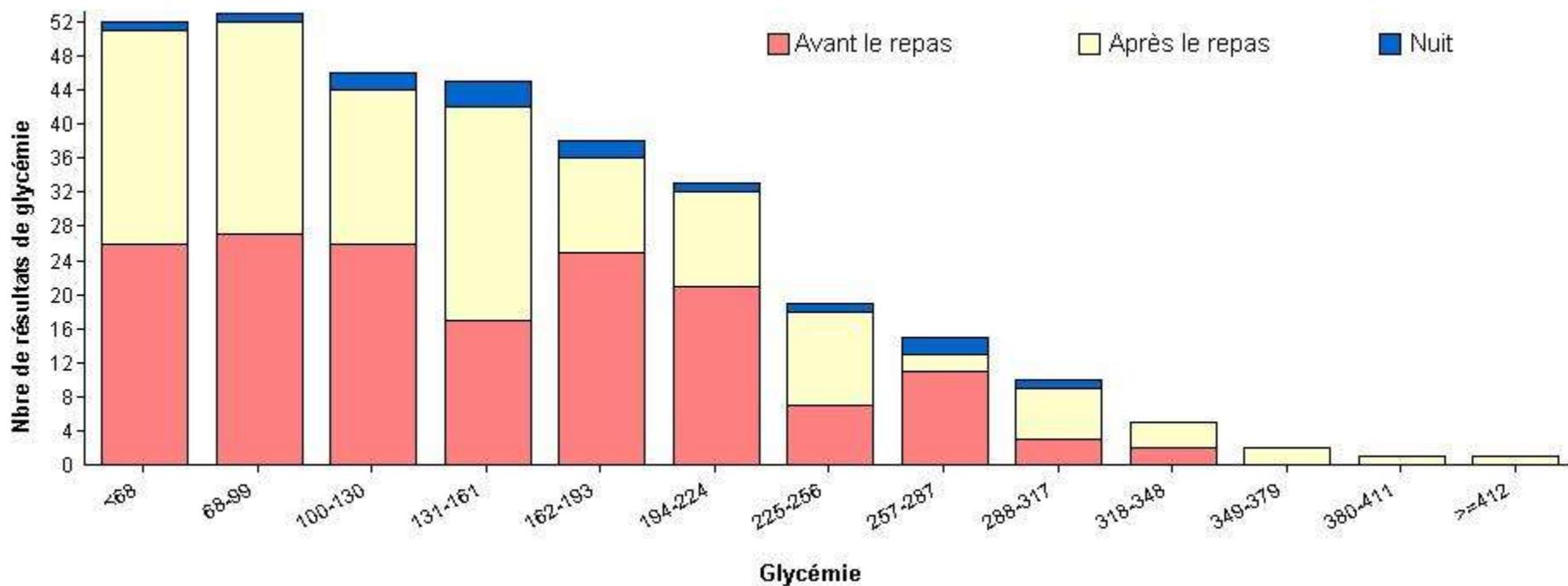
Modulation/différenciation des leucocytes
Ostéoporose/retard de croissance
Cataracte/glaucome
Atrophie cutanée
Obésité cushingoïde
Athérosclérose
Gastrite/ulcérations digestives
Surcharge hydrique/HTA
Psychose

Glycméie en post greffe

**Diminution des besoins en insuline
Compensée par effet métaboliques FK corticoïdes**

Traitement

Comme un Db corticoinduit





MERCI