



# Dépistage des anomalies de la tolérance au glucose et du diabète de mucoviscidose. Position de la Société française de la mucoviscidose (SFM), de la Société francophone du diabète (SFD) et de la Société française d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique (SFEDP)



**Laurence Kessler, au nom du Groupe Diabète de la SFM**

CRCM Adulte Alsace

Service d'Endocrinologie, Diabète et Nutrition

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

*Aucun lien d'intérêt en relation avec la présentation*

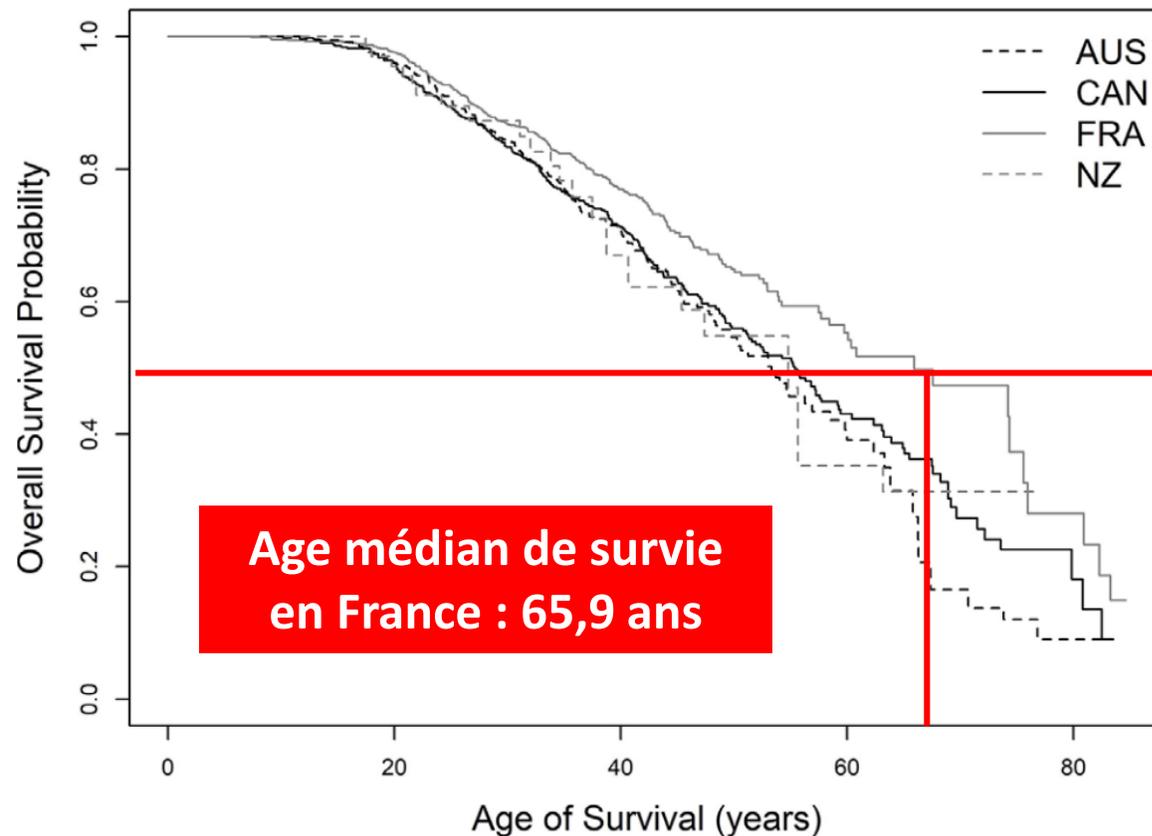
- Pourquoi un référentiel sur le dépistage du diabète de la mucoviscidose (DM) ?
- Les différents tests de dépistage: avantages et limites
- Proposition de stratégie de dépistage du DM et d'un parcours patient

## ➤ **Pourquoi un référentiel sur le dépistage du diabète de la mucoviscidose (DM) ?**

- Un nombre croissant de patients concernés
- Un profil métabolique qui va se modifier avec les modulateurs du CFTR
- Une physiopathologie du DM bien plus précise
- Au delà de l'impact sur la maladie, de nouveaux enjeux de prise en charge: la grossesse
- Les recommandations actuelles du DM n'intègrent pas les nouveaux outils diagnostiques diabétologiques

# Espérance de vie des patients dans la mucoviscidose

➤ Pour la période 2015-2019

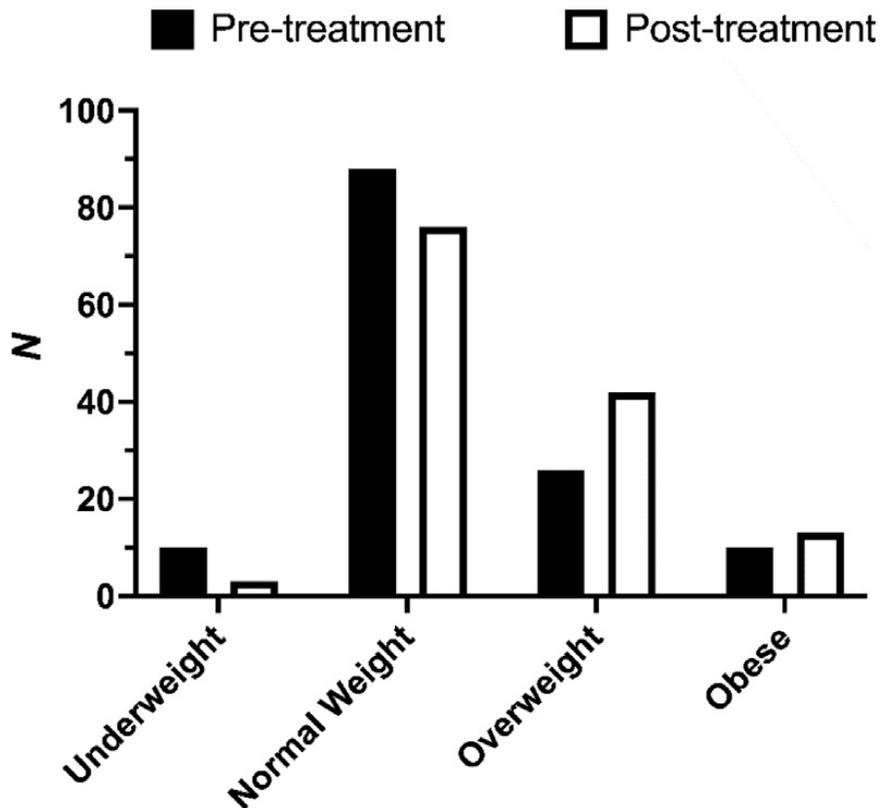


Pays	Espérance de vie (années)
Australie	53,3
Canada	55,4
Nouvelle Zélande	54,8

# Profil métabolique des patients sous modulateurs du CFTR

➤ 134 adultes CF avec 12 mois de traitement par triple modulateur

## POIDS

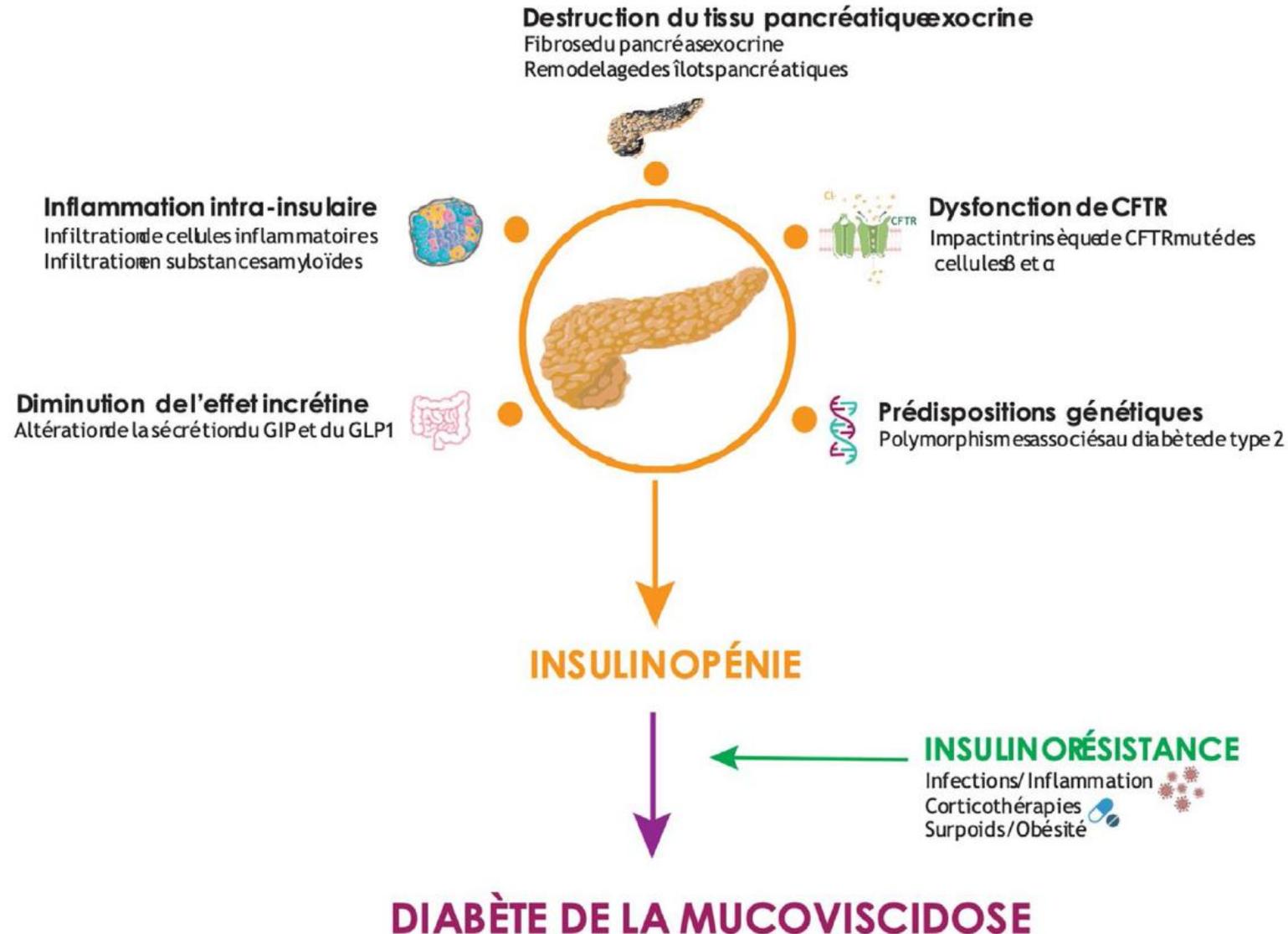


## PARAMETRE METABOLIQUE

Outcome	Subgroup	N	Mean (95% CI)	P
Δ Random blood glucose (mM/yr)	Without CFRD	83	-0.78 (-0.23 to -1.33)	<0.01
Δ Random blood glucose (mM/yr)	With CFRD	46	-0.40 (-1.93 to 1.12)	0.60
Δ Hemoglobin A1c (%/yr)	Without CFRD	57	-0.16 (-0.07 to -0.26)	<0.005
Δ Hemoglobin A1c (%/yr)	With CFRD	46	-0.17 (-0.47 to 0.12)	0.25
Δ Total cholesterol (mM/yr)	With CFRD	22	0.67 (0.37 to 0.97)	<0.0005
Δ LDL cholesterol (mM/yr)	With CFRD	21	0.47 (0.25 to 0.69)	<0.0005
Δ HDL cholesterol (mM/yr)	With CFRD	22	0.23 (0.04 to 0.42)	<0.05
Δ Plasma triglyceride (mM/yr)	With CFRD	21	0.01 (-0.19 to 0.21)	0.92
Δ Protein gap (g/L/yr)	All	125	-5.84 (-4.67 to -7.04)	<0.0001

CFRD, cystic fibrosis-related diabetes. Data on these parameters were not available for all subjects.

# Physiopathologie du DM





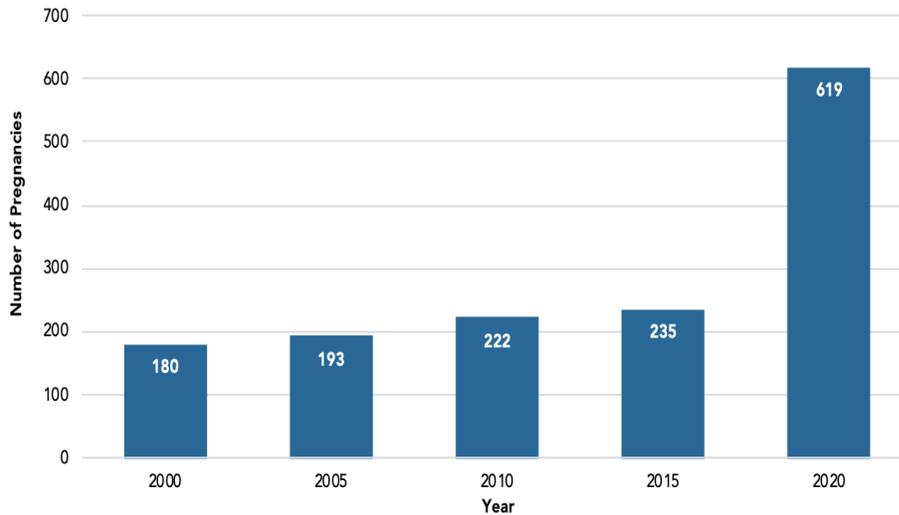
Review

Pregnancy in cystic fibrosis: Review of the literature and expert recommendations



# Le DM est un facteur majeur de complications materno-foetales dans la mucoviscidose

- ✓ 2000 à 2019, hospitalisation pour accouchement
- ✓ Base de données U.S. National Inpatient Sample (NIS).
- ✓ Comparaison des complications materno-foetales des patientes avec et sans mucoviscidose



Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report, 2021

Adverse Outcome or Comorbidity	Cystic Fibrosis			Unadjusted Model [OR (95% CI)]	Adjusted Model [aOR (95% CI)] <sup>†</sup>
	Absent	Present	SMD (%)		
Severe maternal morbidity <sup>‡</sup>	528,018 (0.7)	111 (2.1)	11.8	3.09 (2.06–4.62)	2.61 (1.71–3.97)
Transfusion	681,184 (0.9)	58 (1.1)	1.9	1.24 (0.71–2.16)	1.13 (0.64–1.98)
Respiratory complications <sup>§</sup>	95,296 (0.1)	149 (2.8)	22.3	22.86 (15.91–32.86)	17.45 (11.85–25.68)
Venous thromboembolism	51,478 (0.1)	18 (0.3)	6.1	5.11 (1.93–13.53)	3.59 (1.33–9.69)
Hypertensive disorders of pregnancy	6,032,038 (7.9)	469 (8.7)	3.0	1.12 (0.91–1.38)	0.86 (0.69–1.07)
Preterm delivery	4,969,026 (6.5)	753 (14.0)	24.9	2.34 (1.96–2.79)	2.15 (1.79–2.59)
Abruption or antepartum hemorrhage	1,030,241 (1.3)	126 (2.3)	7.3	1.78 (1.21–2.61)	1.63 (1.10–2.41)
Stillbirth	543,115 (0.7)	59 (1.1)	4.0	1.55 (0.88–2.73)	1.30 (0.73–2.32)
Postpartum hemorrhage	2,338,000 (3.1)	223 (4.1)	5.8	1.37 (1.02–1.83)	1.25 (0.94–1.68)
Cesarean delivery	23,704,241 (30.9)	1,728 (32.0)	2.4	1.05 (0.93–1.20)	1.06 (0.91–1.23)
Gestational diabetes <sup>  </sup>	4,514,968 (5.9)	737 (15.1)	30.1	2.81 (2.34–3.37)	3.02 (2.47–3.70)
Operative vaginal delivery <sup>††</sup>	4,282,264 (8.1)	355 (9.7)	5.6	1.24 (0.98–1.57)	1.31 (1.03–1.67)

Schmidt CN, Obstet Gynecol 2022;140:861–8



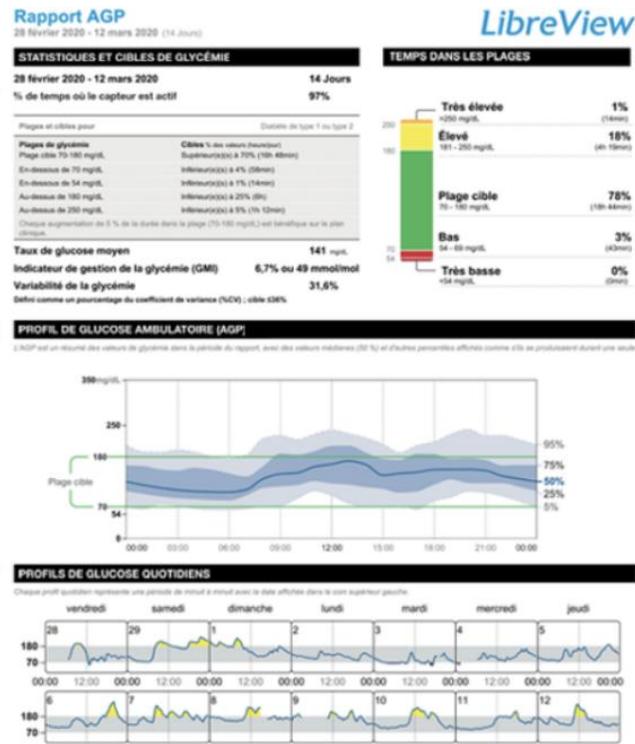
# Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range

Diabetes Care 2019;42:1593–1603 | <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>

Tadej Battelino,<sup>1</sup> Thomas Danne,<sup>2</sup> Richard M. Bergenstal,<sup>3</sup> Stephanie A. Amiel,<sup>4</sup> Roy Beck,<sup>5</sup> Torben Biester,<sup>2</sup> Emanuele Bosi,<sup>6</sup> Bruce A. Buckingham,<sup>7</sup> William T. Cefalu,<sup>8</sup> Kelly L. Close,<sup>9</sup> Claudio Cobelli,<sup>10</sup> Eyal Dassau,<sup>11</sup> J. Hans DeVries,<sup>12,13</sup> Kim C. Donaghue,<sup>14</sup> Klemen Dovc,<sup>1</sup> Francis J. Doyle III,<sup>11</sup> Satish Garg,<sup>15</sup> George Grunberger,<sup>16</sup> Simon Heller,<sup>17</sup> Lutz Heinemann,<sup>18</sup> Irl B. Hirsch,<sup>19</sup> Roman Hovorka,<sup>20</sup> Weiping Jia,<sup>21</sup>

1 Statistiques et cibles de glycémie

3 Profil de glucose ambulatoire (AGP)



2 Temps dans la cible

4 Profils de glucose quotidien

Source: Battelino, Tadej, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. American Diabetes Association. 7 août 2019. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>.



Capteur FSL (Abbott)

Caractéristiques des différents dispositifs de mesure continue du glucose (MCG) pouvant être utilisés en France pour le dépistage des anomalies de la tolérance au glucose et du diabète dans la mucoviscidose.

	FreeStyle Pro (Abbott)	FreeStyle Libre 2 (Abbott)	Dexcom G6 (DexCom)
Durée de port du capteur (jour)	14	14	10
Nombre de valeur de glucose	96	96	280
Enregistrement des données	Aveugle	Temps réel	Temps réel
Calibration	Non	Non	Non
Récupération des données	Scan à la pose et à la dépose du capteur	Scan toutes les 6 heures	Automatique Bluetooth
Prise en charge Assurance Maladie	Non	Oui, pour patient diabétique traité par au moins 3 injections d'insuline	Oui, pour diabète de type 1 avec HbA <sub>1c</sub> > 8 % et/ou hypoglycémie sévère

## ➤ **Les différents tests de dépistage: avantages et limites**

- Les recommandations actuelles du dépistage du DM parfois difficiles à proposer côté soignant et à accepter côté patient
- HGPO
- HbA1C
- Mesure continue du glucose

# Recommandations de dépistage du diabète dans la mucoviscidose par l'HGPO

2010: American Diabetes Association, Cystic Fibrosis Foundation, Pediatric Endocrine Society  
2018/2022: ISPAD : International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

- Patient à jeun depuis 8 heures
- Etat clinique stable (pas de corticoïdes ni d'infection)
- Prise orale de glucose : 1.75 g/kg (max 75g)
- Mesures de la glycémie et du C-peptide sanguin à t0 et à t120 min (2h)

## A partir de l'âge de 10 ans et plus tôt en cas :

- Atteinte pulmonaire sévère
- Antibiodépendance inexplicée
- Déclin de la fonction respiratoire
- Dénutrition
- Retard de croissance, retard pubertaire

HGPO Glycémie à 2 heures	Diagnostic
< 1.4g/l (7.8 mmol/l)	<b>Tolérance glucosée normale (NGT)</b>
1.4g/l – 2.0g/l (7.8 - 11.1 mmol/l)	<b>Intolérance glucidique (IGT)</b>
> 2.0g/l (11.1 mmol/l)	<b>Diabète (CFRD)</b>

# ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents

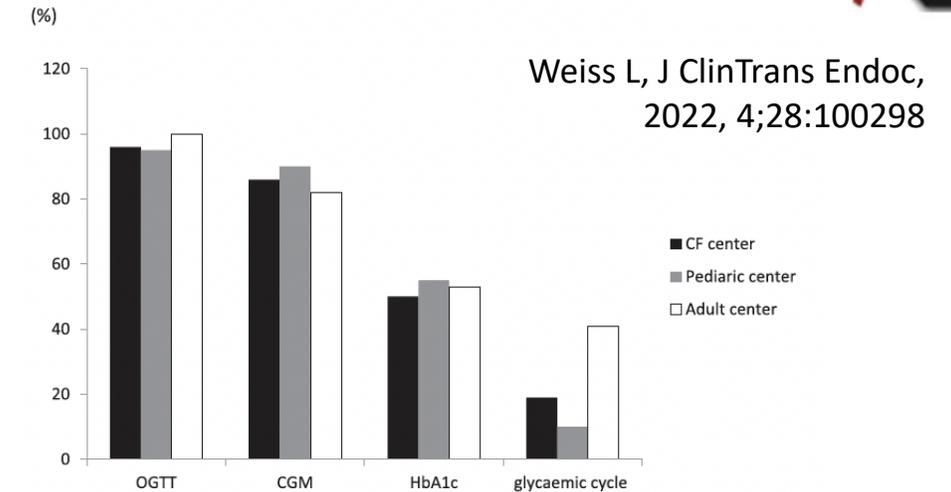
Katie Larson Ode<sup>1</sup> | Manfred Ballman<sup>2</sup> | Alberto Battezzati<sup>3</sup> |

1. HbA1C is not a recommended screening test for CFRD due to its low sensitivity (**C**)
2. Screening for CFRD should be performed using the 2-h 75 g (1.75 g/kg) OGTT (**B**)
3. Yearly OGTT should begin at least by age 10 years (**B**)
4. There is inadequate evidence to recommend the use of CGM or other forms of screening to replace OGTT at this time, but additional research is needed (**C**)
5. OGTT continues to have barriers to full use and additional research to improve CFRD screening is needed **B**

# Recommandations vs pratique clinique



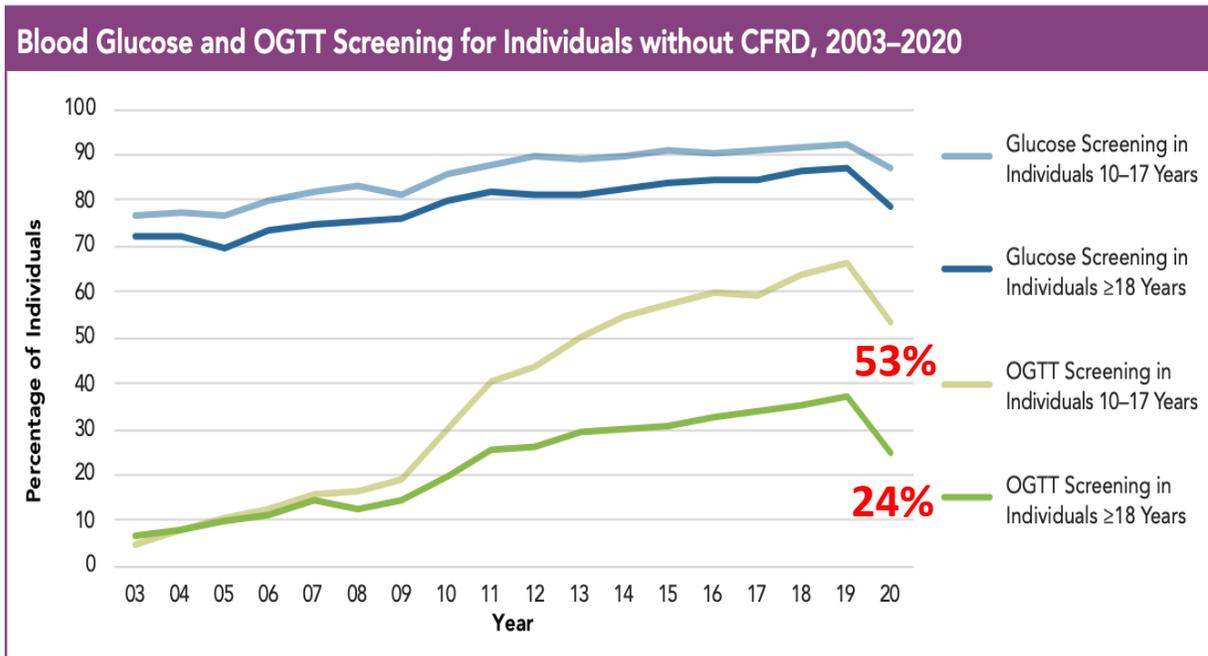
## Enquête sur les modalités de dépistage du DM



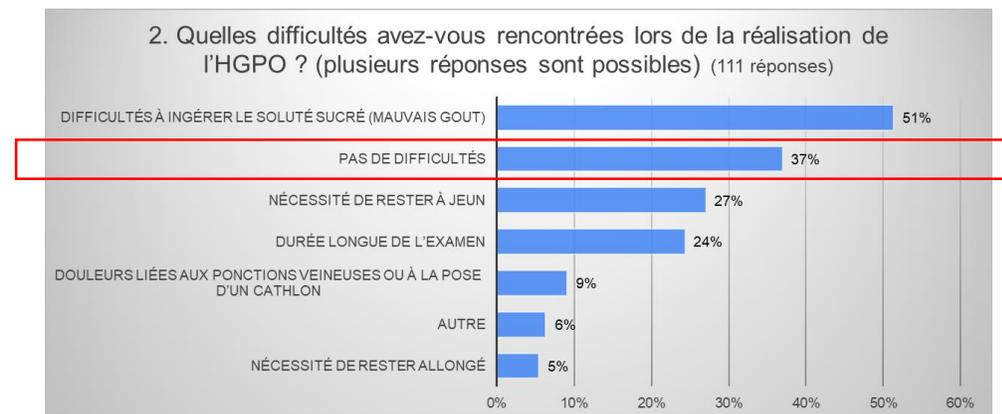
SOIGNANT

PATIENT

## L'HGPO: un test difficile à réaliser



Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report, 2021



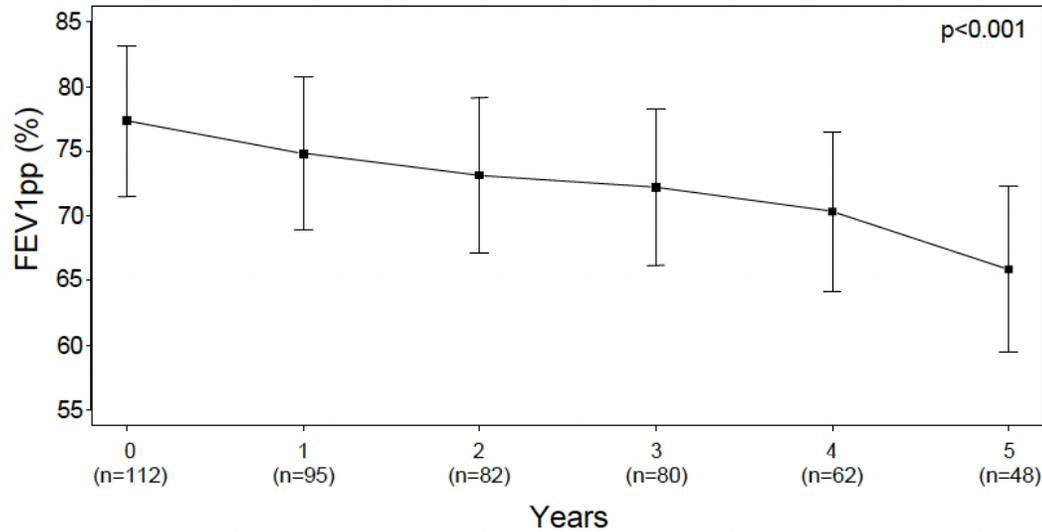


# Etude muco-Diabète: Evaluation des troubles précoces glucosés selon l'état nutritionnel et respiratoire

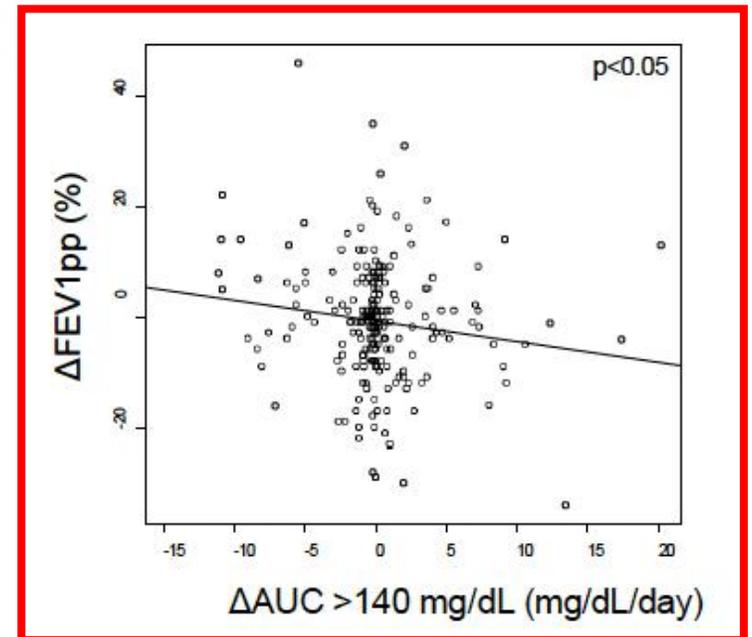
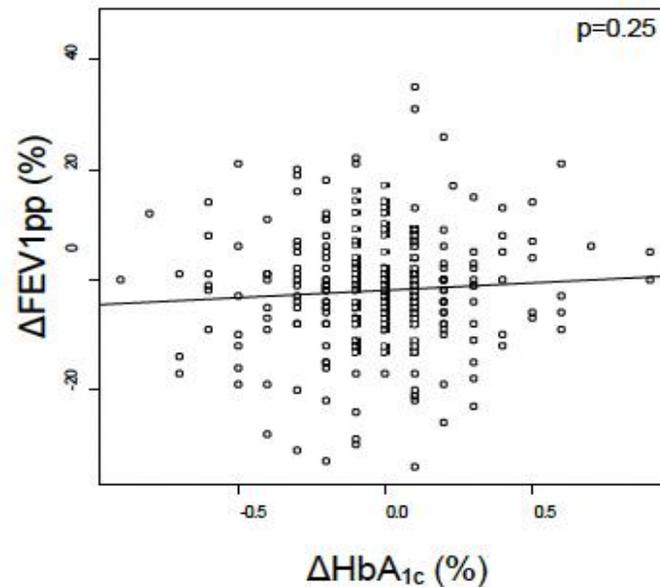
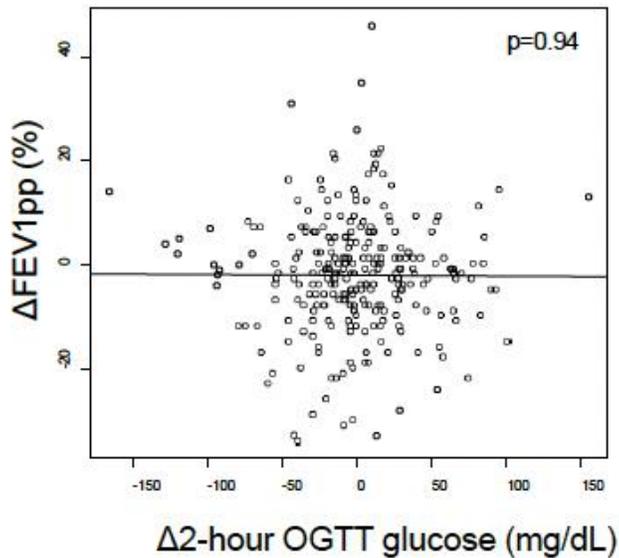
- Patient CF, âge > 10 ans, non diabétique : glycémie a jeun < 126 mg/dl
- Étude prospective observationnelle longitudinale multicentrique française de 2009 à 2016
- HGPO, MCG, fonction respiratoire et état nutritionnel /an pendant 5ans

	All participants (n=112)
Age (years)	21±11
Male/Female, (n)	47/65
Genotype, n (%):	
F508del/F508del	45 (40.2)
F508del/Other	52 (46.4)
Other/Other	15 (13.4)
Follow-up duration	4.2 (2.1, 4.9)
FVC (L)	3.03±1.03
FVC (% of predicted)	89±19
FEV1 (L)	2.21±0.87
FEV1 (% of predicted)	77±24
Patients with IV antibiotics, n (%):	
None	58 (51.8)
At least one course/year	54 (48.2)
Pancreatic insufficient, n (%)	96 (85.7)
G-Tube feeding, n (%)	9 (8.0)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19.6±3.5
BMI z-score	-0.55±1.09
Albumin (g/L)	41.6±5.8
Prealbumin (g/L)	0.23±0.05
2-hour standard OGTT status, n (%):	
NGT	84 (75.0)
IGT	21 (18.8)
CFRD	7 (6.2)
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.6±0.4

# Résultats muco-diabète: HbA1c vs MCG



Rakotoarisoa L, Plos One, 2023



# Comparaison des différents tests proposés pour le dépistage du DM

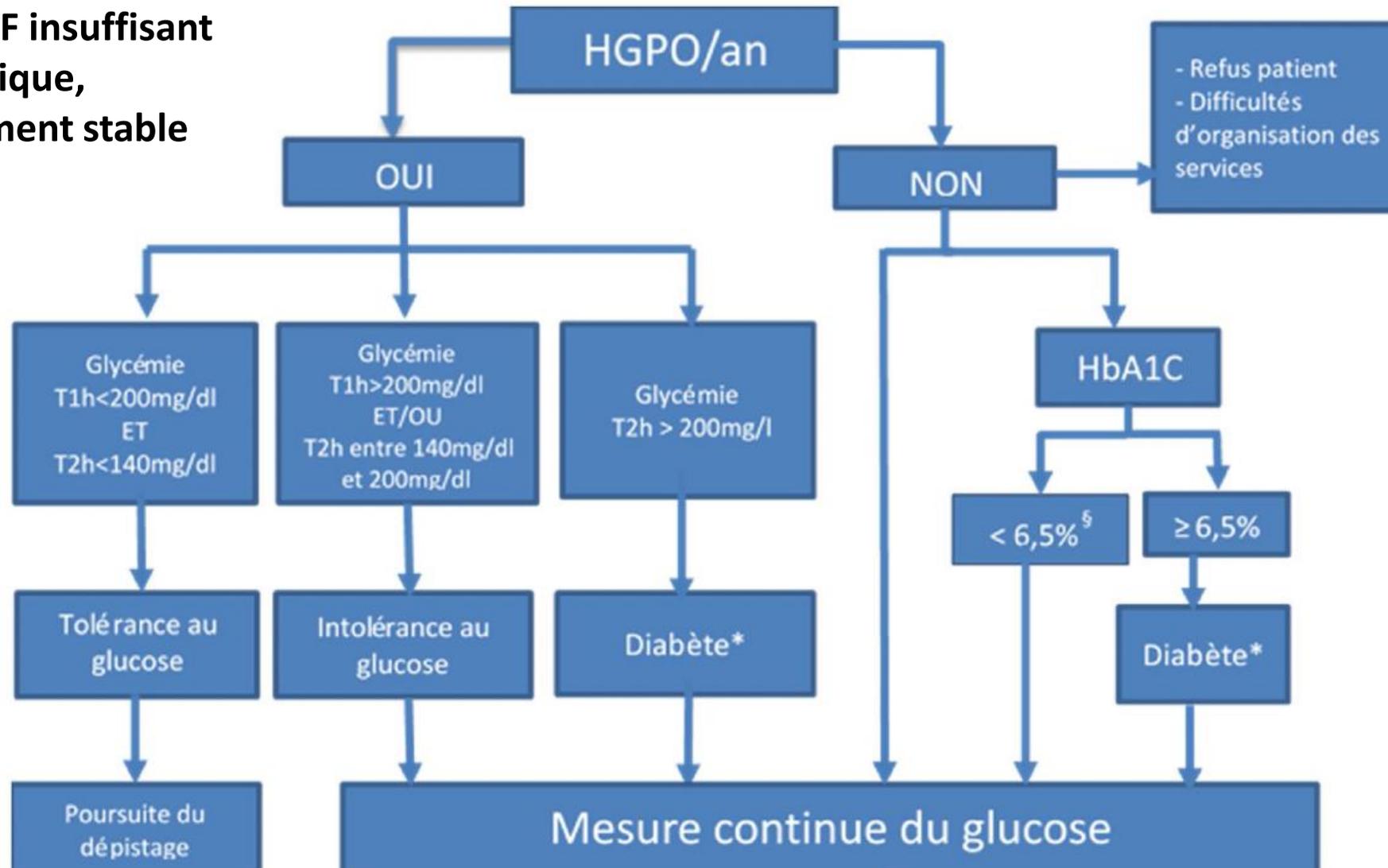
	Glycémie à jeun veineuse	HbA <sub>1c</sub>	HGPO glycémie T1 h et 2 h	MCG 7 à 14 jours
Pertinence physiopathologique	Aucune	Moyenne	Bonne	Très bonne
Retentissement sur la maladie (atteinte pulmonaire et nutritionnelle)	Pas de données	Pas de données	Oui (ITG comprise)	Oui (ITG comprise)
Praticité	Moyenne	Très bonne	Moyenne	Moyenne (meilleure en pédiatrie)
Implication thérapeutique	Pas de données	Pas de données	Bonne	Très bonne
Coût	Faible	Faible	Moyen	Élevé

➤ **Proposition de stratégie de dépistage du DM et d'un parcours patient**

- Sur la base des données de la littérature
- À partir de l'expérience d'un groupe d'expert : pédiatre , diabétologue, pneumologue, gastroentérologue

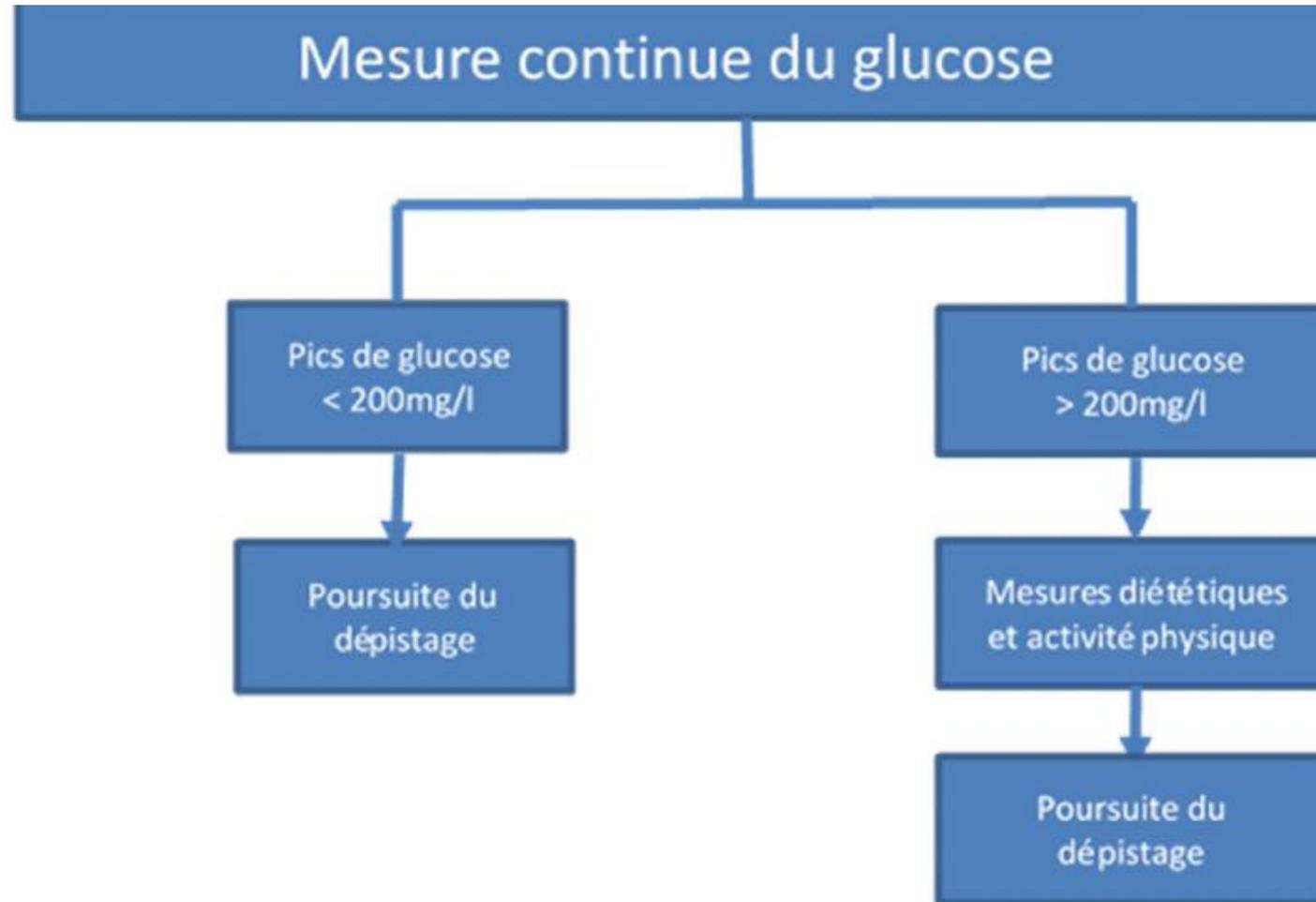
# Stratégie de dépistage du DM: étape 1

➤ Patient CF insuffisant pancréatique, cliniquement stable



# Stratégie de dépistage du DM: étape 2

- Patient CF insuffisant pancréatique, cliniquement stable

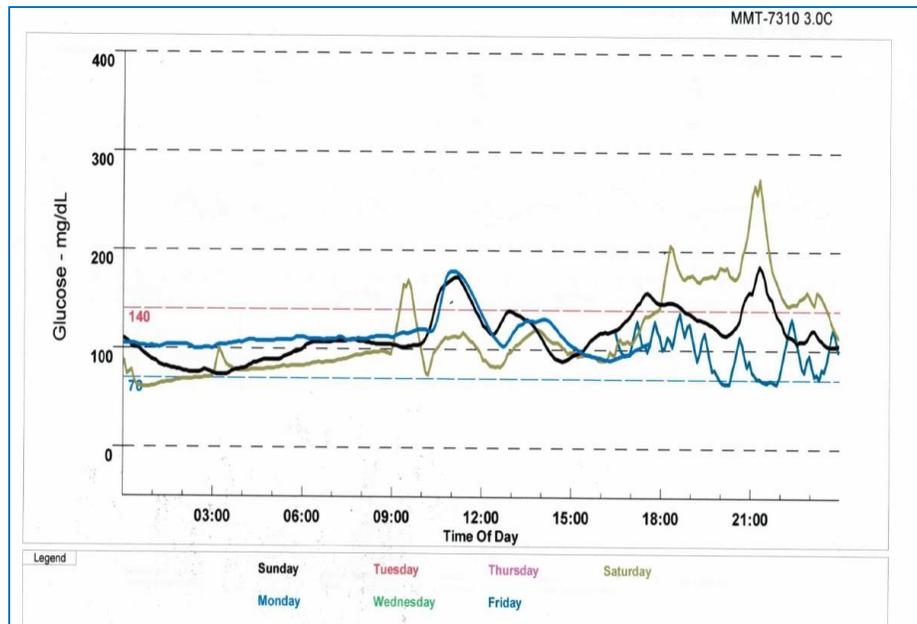


# Cas particuliers

- 1. Patients avec atteinte respiratoire et/ou nutritionnelle sévère et HGPO normale:** MCG pour rechercher des pics glycémiques
- 2. Suffisants pancréatiques :** dépistage tous les 2 ans chez les patients stables au plan clinique, et tous les ans en cas de dégradation
- 3. Alimentation entérale nocturne :** MCG en 1<sup>ère</sup> intention car HGPO non indiquée
- 4. Exacerbations pulmonaires et corticothérapie prolongée :** surveillance par MCG ou par glycémies capillaires post-prandiales durant ces périodes

# Parcours patient dans le cadre du dépistage du DM

- **ETP et Prise en charge multi professionnelle:** médecin, IDE, diététicienne, éducateur médico-sportif, psychologue
- Au sein des CRCM et en lien avec les services de diabétologie
- Analyse du statut glucidique à l'HGPO et à la MCG dans **le contexte pulmonaire et nutritionnel avec un journal alimentaire**



Heure	Glycémies / Détails des Evénements		Date : 10/03/12
9H44	108	/ Nutella avec du pain de mie + jus d'orange	
12H24	102	/ Riz, saumon, épinard	
20H02	176	/ Tortellini aux fromages + ice tea et s.r.p.	
17H00	2	Balisto + Clinutien ou Choulat	
23H17	170		

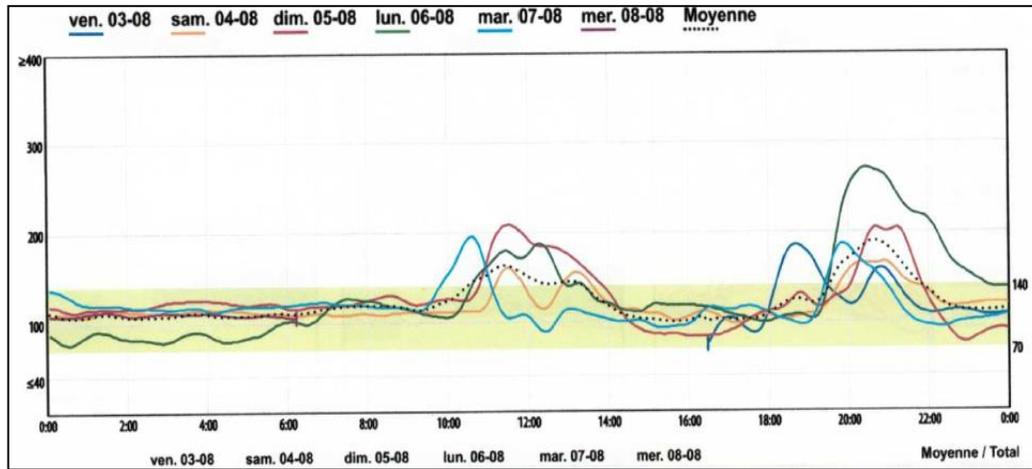
Heure	Glycémies / Détails des Evénements		Date : 11/03/12
9H53	103	/ Nutella avec du pain de mie + jus d'orange	
12H13	89	/ Dimde, frites, légumes	
16H15	2	Balisto + Clinutien ou Choulat	
20H02	140	/ Pâtes, œufs et quiches	
23H04	149		

# Parcours patient dans le cadre du dépistage du DM - proposition de prise en charge

- **Situation 1:** Diabète à l'HGPO avec  $HbA1c \geq 6,5 \%$  plus déclin accéléré de l'état pulmonaire, une dénutrition marquée, une croissance ralentie et un retard pubertaire : **mesures hygiéno-diététiques et insulinothérapie selon les recommandations**
- **Situation 2:** HGPO normale ou anomalies de la tolérance au glucose (INDET, IGT) plus déclin accéléré de l'état pulmonaire, une dénutrition marquée, une croissance ralentie et un retard pubertaire : **mesures hygiéno-diététiques et discussion avec le patient d'une insulinothérapie basée sur les excursions de glucose à la MCG (proposition du groupe d'expert)**

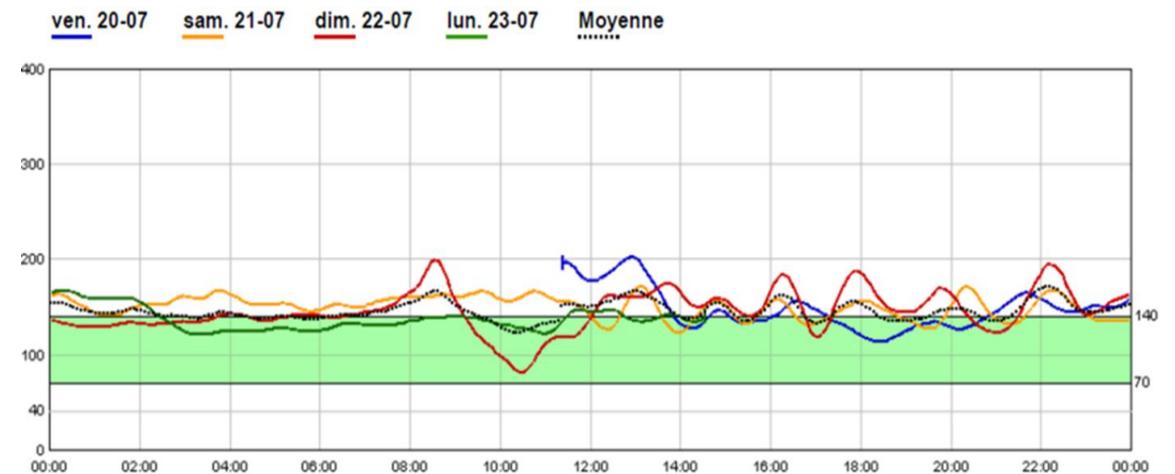
# Traitement insulinique « à la carte » sur la base des profils de glucose à la MCG

## Augmentation des glycémies post prandiales



➔ Injections s/c d'analogue rapide d'insuline  
1 à 4 UI avant le repas hyperglycémiant  
concerné

## Augmentation des glycémies à jeun et préprandiales



➔ Injection s/c d'analogue lent d'insuline  
basale 0,1 UI/kg/j (Détemir, Glargine)



# Dépistage des anomalies de la tolérance au glucose et du diabète de mucoviscidose. Position de la Société française de la mucoviscidose (SFM), de la Société francophone du diabète (SFD) et de la Société française d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique (SFEDP)

Laurence Weiss<sup>1</sup>, Philippe Reix<sup>2</sup>, Helen Mosnier-Pudar<sup>3</sup>, Olivia Ronsin<sup>4</sup>, Jacques Beltrand<sup>5,6</sup>, Quitterie Reynaud<sup>7,8</sup>, Laurent Mely<sup>9</sup>, Pierre-Régis Burgel<sup>10,11</sup>, Nathalie Stremmer<sup>12</sup>, Luc Rakotoarisoa<sup>13</sup>, Alfonso Galderisi<sup>5,6</sup>, Kevin Perge<sup>2</sup>, Nathalie Bendelac<sup>2</sup>, Michel Abely<sup>14</sup>, Laurence Kessler<sup>13,15</sup>

Disponible sur internet le :  
27 janvier 2023



Stéphane Mazur  
Cécile Morel

1. Hôpitaux universitaires de Strasbourg, CRCM pédiatrique, Strasbourg, France
2. Hospices civils de Lyon, CRCM pédiatrique, service de pneumologie et allergologie pédiatrique, Lyon, France
3. Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), hôpital Cochin, service d'endocrinologie, Paris, France
4. CHU Marseille, CRCM Adulte, hôpital Nord, service d'endocrinologie, diabète et nutrition, Marseille, France
5. Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) Centre, université Paris Cité, hôpital Necker-Enfants-Malades, service endocrinologie, gynécologie et diabétologie pédiatrique, Paris, France
6. Institut Cochin, Inserm U1016, Paris, France
7. Hospices civils de Lyon, CRCM adulte, département de médecine interne, Lyon, France
8. Université Claude-Bernard Lyon 1, RESHAPE, Inserm U1290, Lyon, France
9. Hospices Civils de Lyon, CRCM mixte, hôpital Renée Sabran, Giens, France
10. Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Centre national de référence de la mucoviscidose, hôpital Cochin, Paris, France
11. Université Paris Cité, Institut Cochin, Inserm U1016, Paris, France
12. CHU de Marseille, CRCM pédiatrique, hôpital de la Timone, Marseille, France
13. Hôpitaux universitaires de Strasbourg, CRCM adulte, Strasbourg, France
14. Hôpital Américain, CRCM mixte, Reims, France
15. Université de Strasbourg, Inserm UMR 1260, Nanomédecine régénérative, Strasbourg, France

# Merci pour votre attention