



# LA MUCOVISCIDOSE À L'ÈRE DES MODULATEURS

5<sup>es</sup> Journées francophones  
de la mucoviscidose



DU JEUDI 19  
AU SAMEDI 21 MAI  
2022

PALAIS DES CONGRÈS DE TOURS

## Dépistage des anomalies de la tolérance glucidique et du diabète de la mucoviscidose

Dr Laurence WEISS

CRCM Pédiatrique de Strasbourg

Tours le 19 Mai 2022

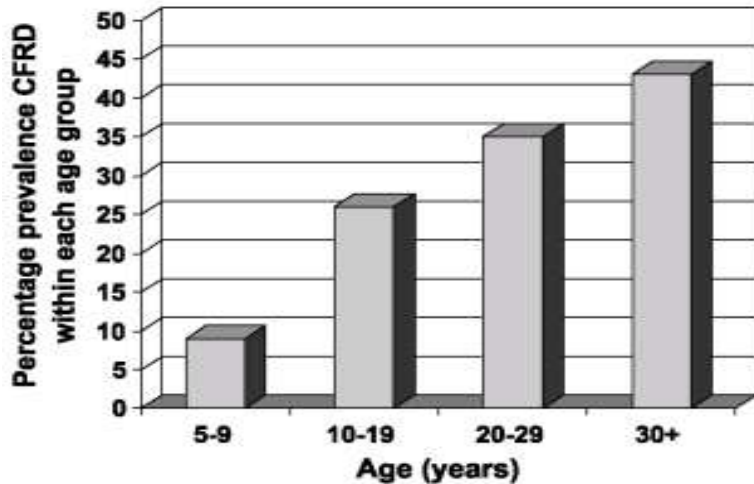


## Liens d'intérêt :

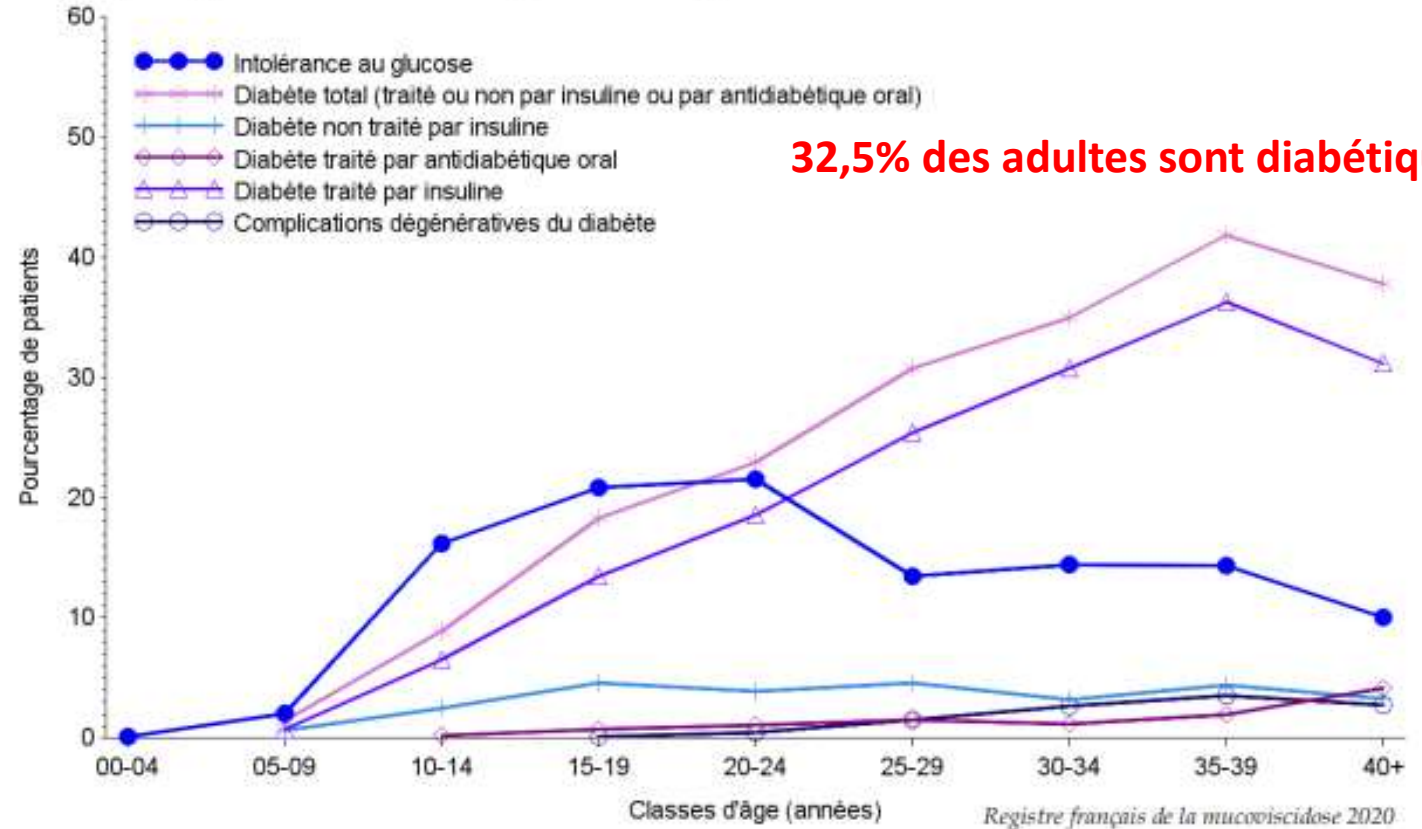
- Novartis
- Sanofi-Adventis
- Vertex

# Le diabète de la mucoviscidose : Principale comorbidité associée à la mucoviscidose

Pourcentages par rapport à l'effectif de chaque classe d'âge.



Moran Diabetes Care 2009;32:1626-31



Tolérance glucidique normale

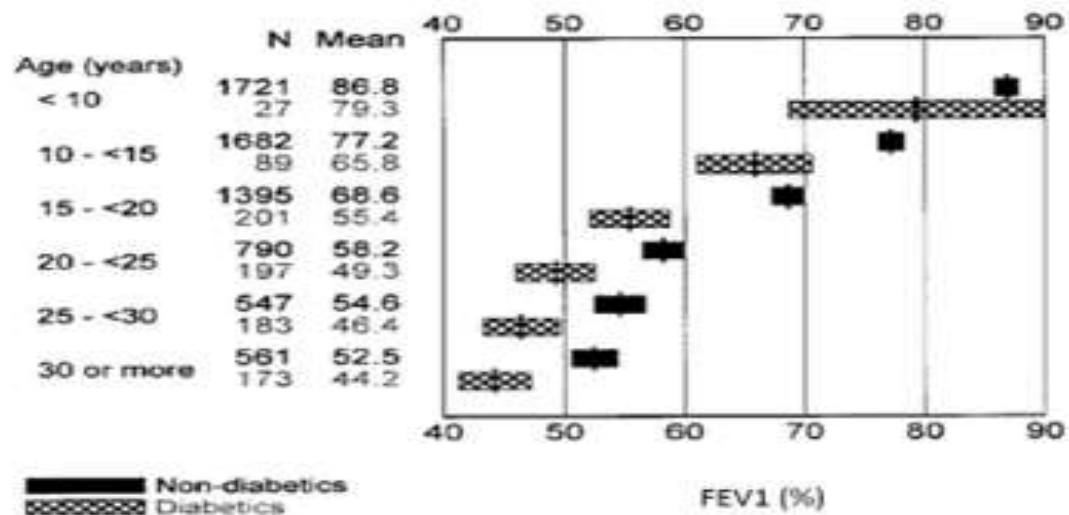
Intolérance au glucose

Diabète

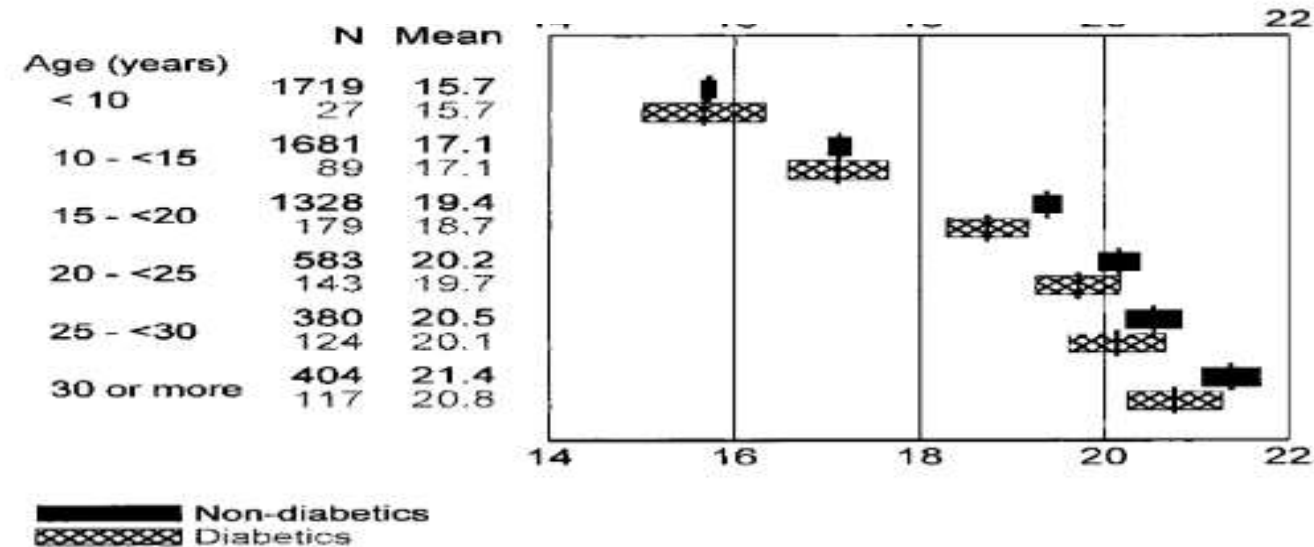
La mucoviscidose est associée à une dégradation progressive de la tolérance au glucose

# Le diabète, un facteur de risque de sévérité de la maladie

Fonction respiratoire plus altérée chez les patients diabétiques



IMC plus bas chez les patients diabétiques



Koch Pediatr Pulmonol. 2001 Jan;31(1):1-12

**Le dépistage et la prise en charge précoce du diabète est nécessaire**

- pour prévenir le déclin de la fonction pulmonaire et la dénutrition
- pour prévenir les complications micro-vasculaires

# Enquête des modalités de dépistage du diabète de la mucoviscidose en France



➤ **Septembre 2020:** Constitution du groupe de travail diabète de la SFM

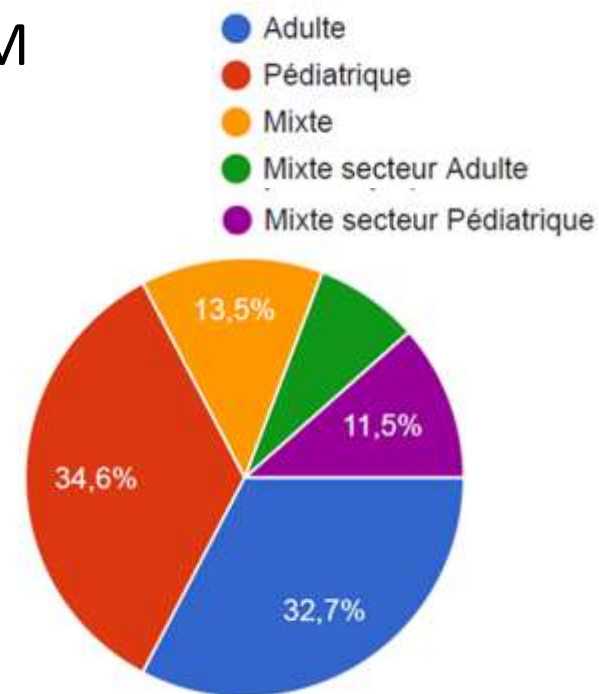
➤ **1er axe de travail:**

- Etat des lieux des modalités de dépistage du diabète dans les CRCM
- Questionnaire d'évaluation des pratiques

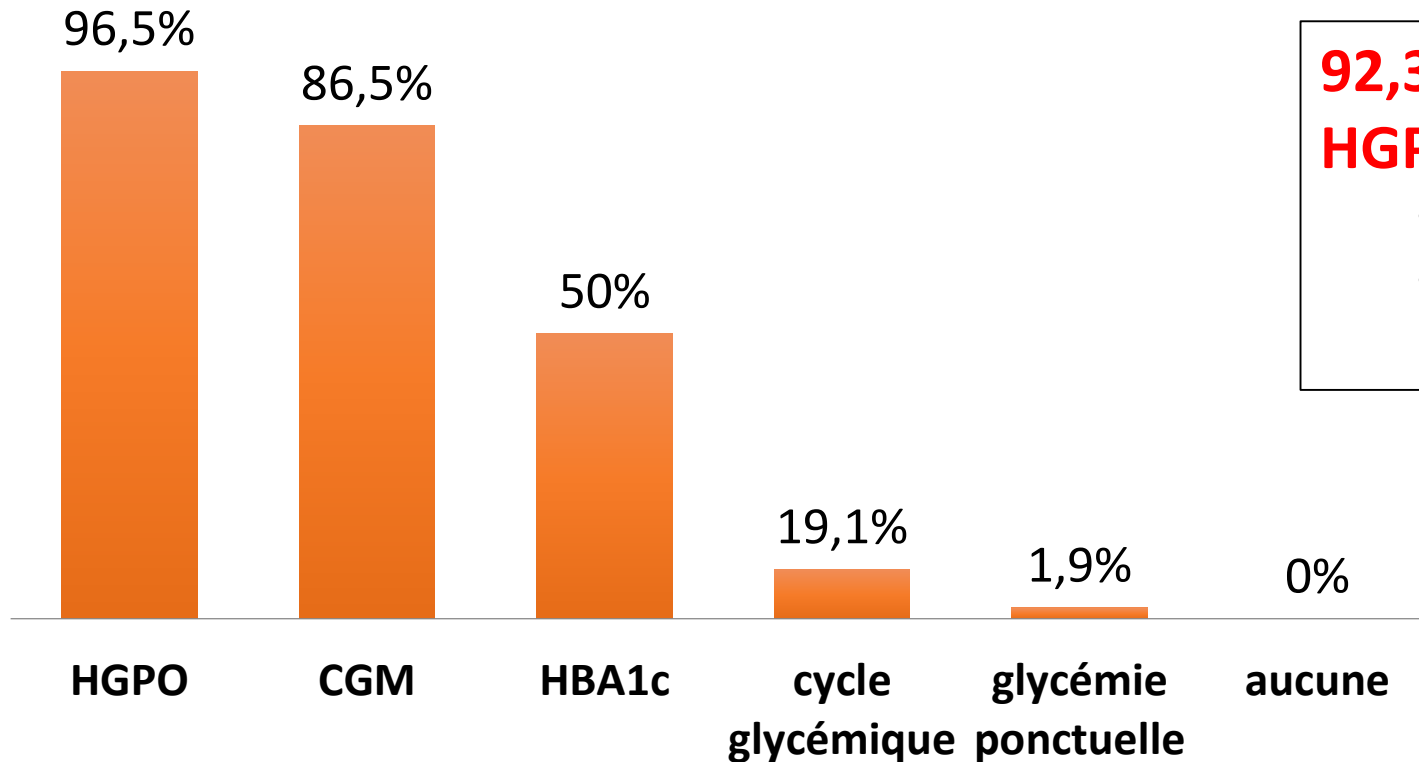
➤ **Du 1er décembre 2020 au 31 janvier 2021:**

- Envoi du questionnaire aux responsables des 47 CRCM

➤ **Exhaustivité des réponses :** 50 réponses pour 47 CRCM



# Méthodes de dépistage des anomalies de la tolérance glucidique dans les CRCM

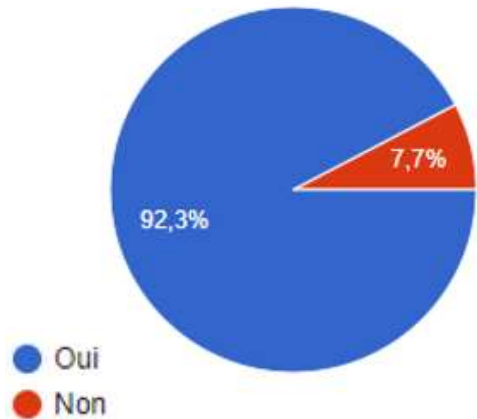


**92,3% des CRCM proposent une HGPO annuelle**

- À partir de l'âge de 10 ans
- Le plus souvent avec des dosages aux 3 temps : T0, T60 et T120

- **L'HGPO et la MCG sont proposées dans la majorité des centres**
- 1 CRCM sur 2 utilise le dosage d'HbA1c au dépistage mais rarement seul
- 2 CRCM proposent une MCG sans HGPO

# La mesure continue du glucose dans le dépistage des anomalies de la tolérance glucidique



- La MCG est un examen très pratiqué dans les CRCM : 92,3%
- La MCG est proposée le plus souvent en cas d'ITG ou de diabète à l'HGPO : 69,4%
- La MCG est utilisée ponctuellement dans 57% des centres
- Elle est proposée de façon annuelle dans 32,7% des centres

+ Disponibilité actuelle et meilleure acceptabilité des nouveaux dispositifs de MCG

- Les pratiques des centres sont hétérogènes

- Difficultés d'approvisionnements des dispositifs
- Difficultés d'interprétation des MCG en l'absence de normes validées

# Difficultés rencontrées pendant le dépistage

## Point de vue des médecins répondeurs

### HGPO

- Mauvaise acceptabilité : 72,3%
- Refus du patient : 29,8%
- Manque de disponibilité des soignants : 21,3%
- Difficultés pratiques à la réalisation de l'HGPO : Patient non au repos, pas à jeun
- Problème de goût, difficulté à boire le soluté sucré

### MCG

#### ➤ Pour les patients

- Refus de porter un dispositif : 51%
- Nécessité de réaliser un relevé alimentaire : 46,9%
- Manque de disponibilité : 30,7%
- Douleur : 6,1%
- Problème technique : le capteur se décolle
- Regard des autres
- Appréhension du résultat

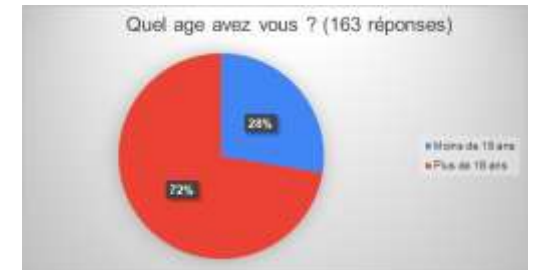
#### ➤ Pour les équipes soignantes

- Difficultés d'approvisionnement du matériel : 51,2%
- Absence de valorisation : 51,5%
- Manque de formation des équipes : 20,9%
- Problèmes techniques : problème de téléchargement
- Disponibilité des équipes

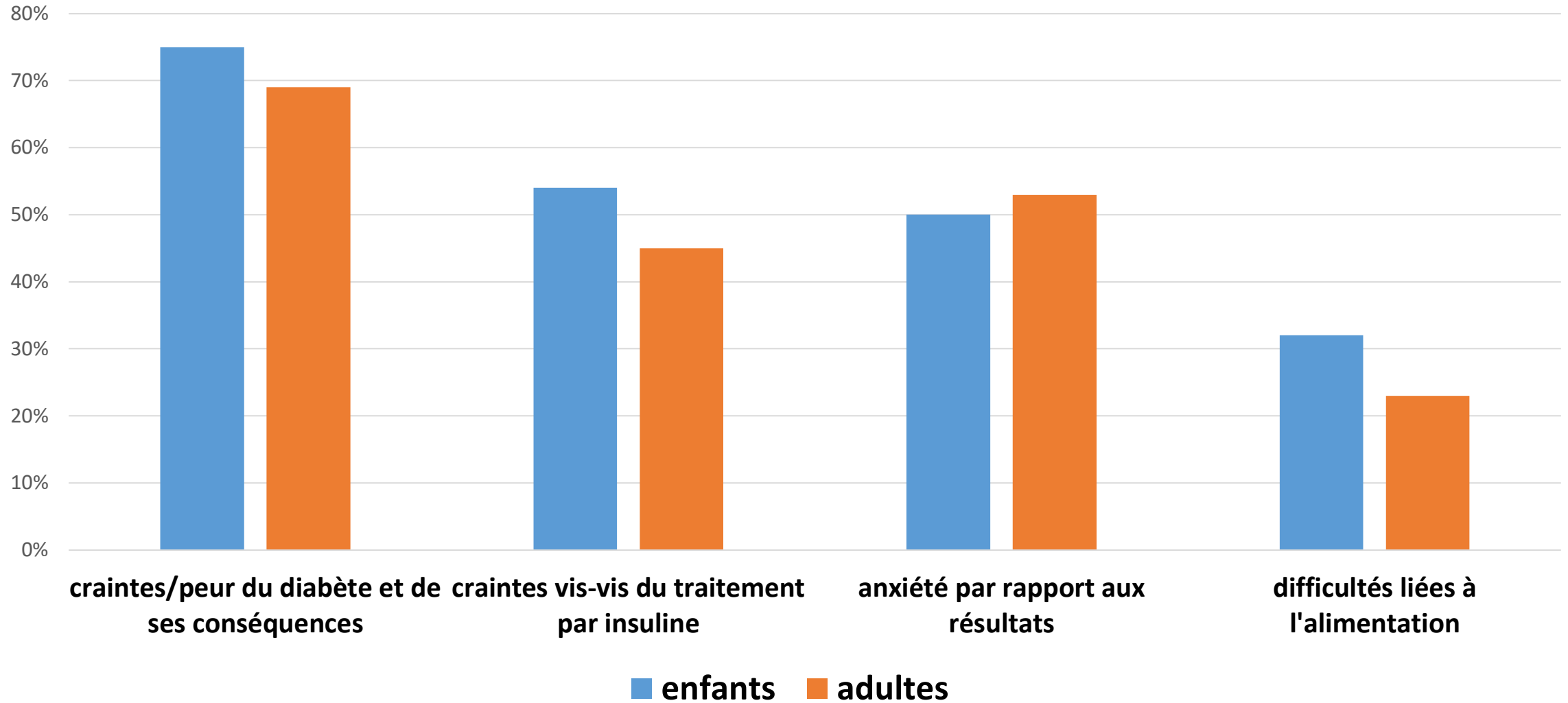


# Questionnaire destiné aux patients sur le dépistage du diabète

- Questionnaire élaboré par le groupe de travail sur le diabète
  - 6 questions le plus souvent à choix multiples
  - Diffusion par Vaincre La Mucoviscidose début 2022
- 163 réponses dont 72% de patients adultes
- 63% des patients se disent préoccupés par le diabète



# Préoccupations des patients par rapport au dépistage du diabète



# Principales difficultés rencontrés par les patients

## HGPO

- Mauvaise acceptabilité globale
- Difficultés pour ingérer la soluté sucrée : 50%
- Durée longue de l'examen
- Nécessité de rester à jeun
- Douleurs chez l'enfant : 21%

## MCG/Holter

- Nécessité de remplir un recueil alimentaire
- Durée longue de l'examen
- Douleurs chez l'enfant : 22%
- Plus de difficultés techniques avec les anciens dispositifs

# Questionnaire destiné aux patients sur le dépistage du diabète

- Le dépistage du diabète préoccupe les patients
- L'HGPO est un examen peu apprécié par les patients
- La MCG est également un examen pour lequel les patients expriment des difficultés
- **6% des adultes et 0% des enfants ont répondu avoir des informations suffisantes vis-à-vis du dépistage du diabète**
  - Nécessité de mieux informer les patients à tout âge sur les modalités de dépistage, l'intérêt du dépistage et sur le diabète de la mucoviscidose

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

2010: American Diabetes Association, Cystic Fibrosis Foundation, Pediatric Endocrine Society  
2018: 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 inexplicquée
- 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 (11.1 mmol/l)	<b>Intolérance glucidique (IGT)</b>
> 2.0g/l (11.1 mmol/l)	<b>Diabète (CFRD)</b>

# Diagnostic des troubles de la régulation glycémique dans la mucoviscidose selon l'HGPO

North American CFRD consensus conference 2009

Tolérance au glucose	Glycémie à jeun: g/L (mmol/L)	Glycémie 2 heures de l'HGPO : g/L (mmol/L)	Remarques
<b>Normale (NGT)</b>	< 1,26 (7,0)	< 1,4 (7,8)	Glycémie au cours de la journée < 2 (11,1)
<b>Intermédiaire (INDET)</b>	< 1,26 (7,0)	< 1,4 (7,8)	<b>HGPO: Glycémie à 1h &gt; 2 (11,1)</b>
<b>Intolérance au glucose (IGT)</b>	< 1,26 (7,0)	1,4- 2 ( 7,8- 11,1)	
<b>Diabète sans hyperglycémie à jeun: FH-</b>	<1,26 (7,0)	≥ 2 (11,1)	
<b>Diabète avec hyperglycémie à jeun : FH+</b>	≥ 1,26 (7,0)		

# Diagnostic des troubles de la régulation glycémique dans la mucoviscidose selon l'HGPO

North American CFRD consensus conference 2009

Tolérance au glucose	Glycémie à jeun: g/L (mmol/L)	Glycémie 2 heures de l'HGPO : g/L (mmol/L)	Remarques
Normale (NGT)	< 1,26 (7,0)	< 1,4 (7,8)	Glycémie au cours de la journée < 2 (11,1)
<b>Hyperglycémie Intermédiaire (INDET)</b>	< 1,26 (7,0)	< 1,4 (7,8)	<b>HGPO: Glycémie à 1h &gt; 2 (11,1)</b>
Intolérance au glucose (IGT)	< 1,26 (7,0)	1,4- 2 ( 7,8- 11,1)	
Diabète sans hyperglycémie à jeun: FH-	<1,26 (7,0)	≥ 2 (11,1)	
Diabète avec hyperglycémie à jeun : FH+	≥ 1,26 (7,0)		

# Diagnostic des troubles de la régulation glycémique dans la mucoviscidose selon l'HGPO

North American CFRD consensus conference 2009

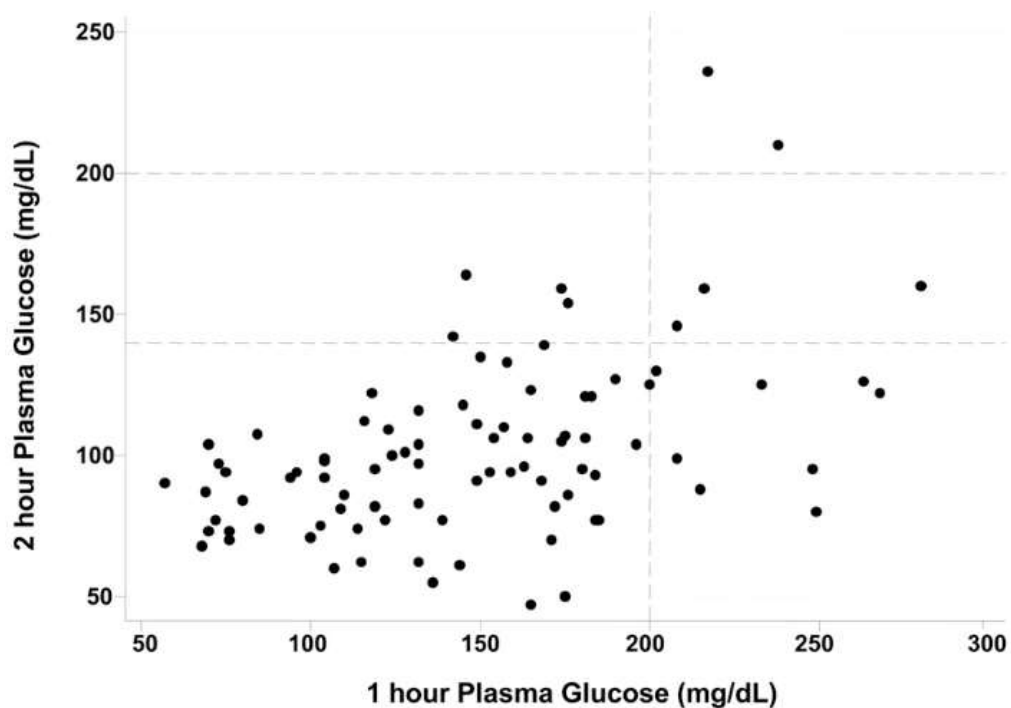
Tolérance au glucose	Glycémie à jeun: g/L (mmol/L)	Glycémie 2 heures de l'HGPO : g/L (mmol/L)	Remarques
Normale (NGT)	< 1,26 (7,0)	< 1,4 (7,8)	Glycémie au cours de la journée < 2 (11.1)
<b>Hyperglycémie Intermédiaire (INDET)</b>	< 1,26 (7,0)	< 1,4 (7,8)	<b>HGPO: Glycémie à 1h &gt; 2 (11,1)</b>

## Pertinence des glycémies intermédiaires élevés pendant l'HGPO

- Risque plus important de d'évolution vers le diabète
- INDET peut être associé à une atteinte plus sévère



# L'hyperglycémie à l'HGPO-T1H est associée à une fonction respiratoire plus altérée dans la mucoviscidose



Excursions glycémiques durant l'HGPO

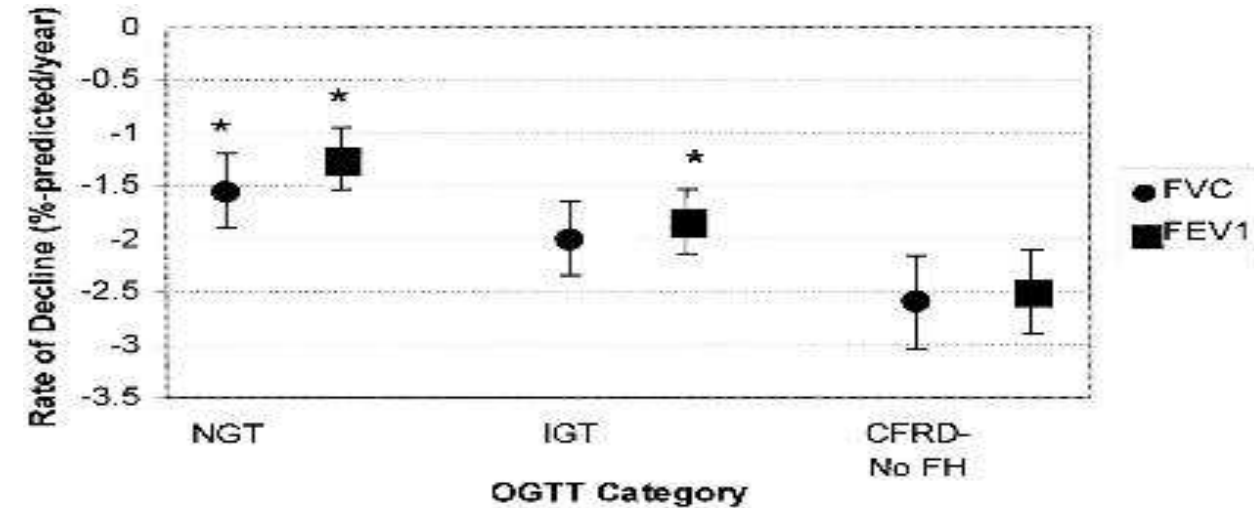
Variable		Partial $\beta$ -coefficient (95% CI)	P value	R <sup>2</sup>
Dependent	Independent			
<b>Unadjusted</b>				
Percent predicted FEV <sub>1</sub>	PG1	-0.11 (-0.18 to -0.04)	<0.0003	0.10
	BMI percentile	0.19 (0.05-0.33)	0.007	0.07
Percent predicted FVC	PG1	-0.06 (-0.13 to 0.005)	0.07	0.04
	BMI percentile	0.19 (0.06-0.32)	0.004	0.08
BMI percentile	PG1	-0.11 (-0.21 to -0.005)	0.04	0.05
<b>Adjusted for BMI percentile</b>				
Percent predicted FEV <sub>1</sub>	PG1	-0.10 (-0.17 to -0.02)	0.009	0.13
	BMI percentile	0.14 (-0.01 to 0.29)	0.067	
Percent predicted FVC	PG1	-0.05 (-0.11 to 0.02)	0.2	0.1
	BMI percentile	0.18 (0.04-0.32)	0.01	

Associations entre HGPO t1H et fonction respiratoire

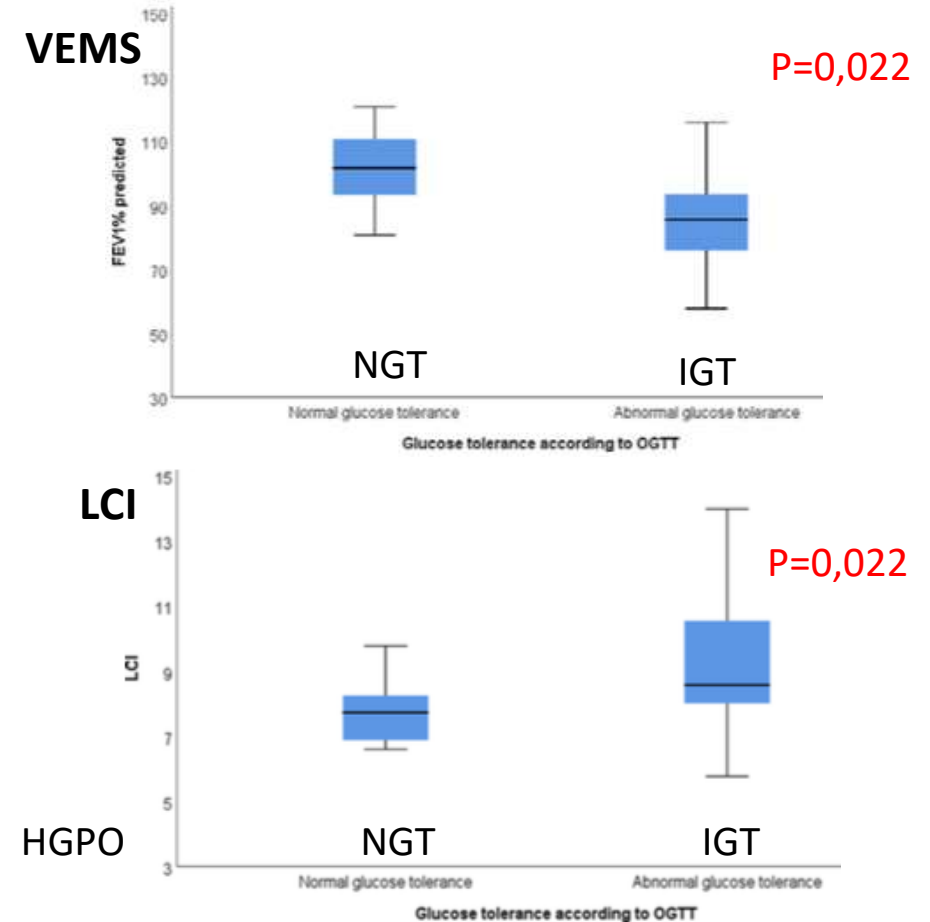
Association négative entre hyperglycémie à T1H et fonction respiratoire

# Altération de la fonction respiratoire dès le stade d'intolérance au glucose

Etude prospective sur 4 ans de 152 patients



Déclin du VEMS et de la CVF selon le statut de l'HGPO



VEMS plus bas et LCI plus élevés dans le groupe d'enfants intolérants

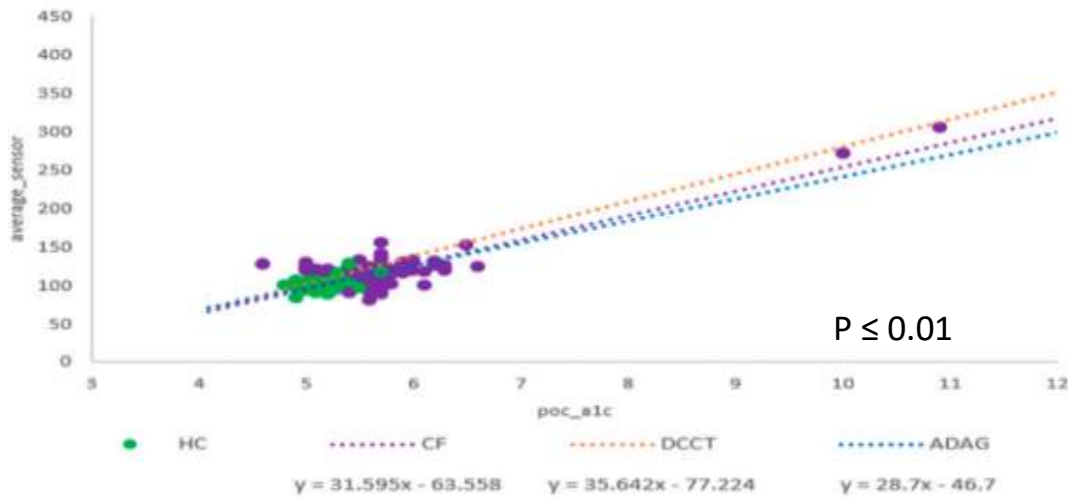
**ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018:  
Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and  
adolescents**

Moran Pediatr Diabetes. 2018 ;19:64-74

- The use of HbA1c as a screening test for CFRD is not recommended. [B]
- Screening for CFRD should be performed using the 2-hour 75 g (1.75 g/kg) OGTT. [E]
- Annual screening for CFRD should begin at least by age 10 years in all CF patients who do not have CFRD. [B]

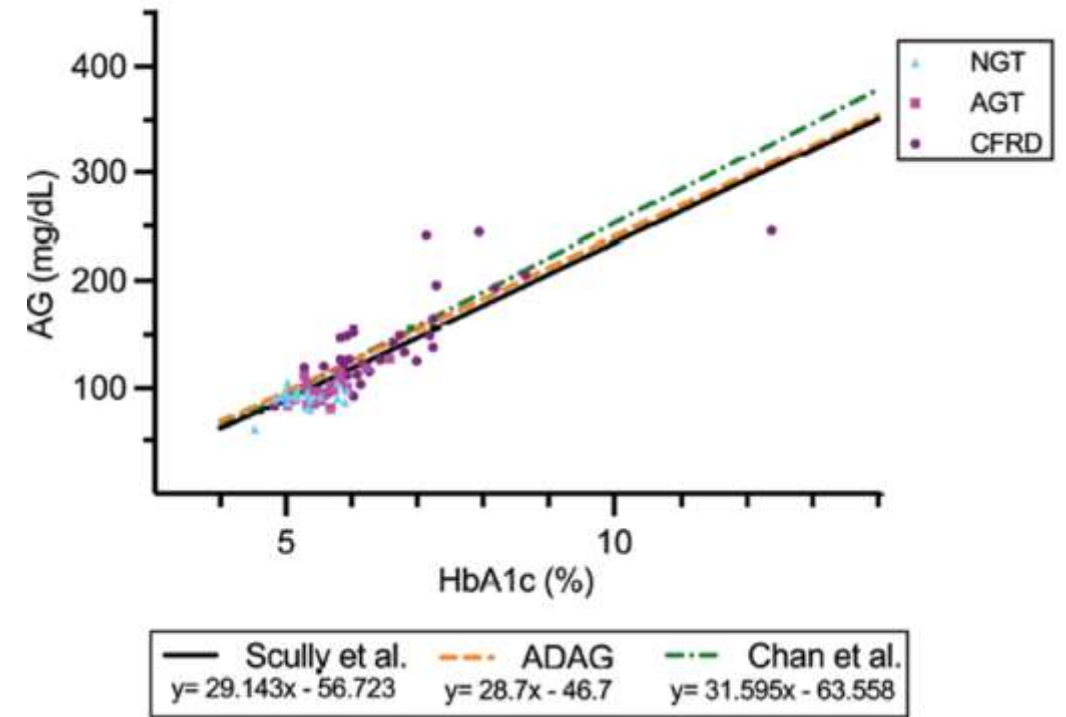
- **Variations de l'HbA1c dans la mucoviscidose**
- **L'HBA1c s'élève tardivement dans le diabète de la mucoviscidose**
- **Les anomalies précoces de la tolérance au glucose affectent le glucose postprandial moins d'effet sur la valeur moyenne du glucose**
- **Une HbA1c  $\geq 6.5\%$  définit cependant le diabète CFRD**

# L'HbA1c est corrélée au glucose moyen à la MCG



Scatterplots of HbA1c vs average sensor glucose (ASG) on CGM

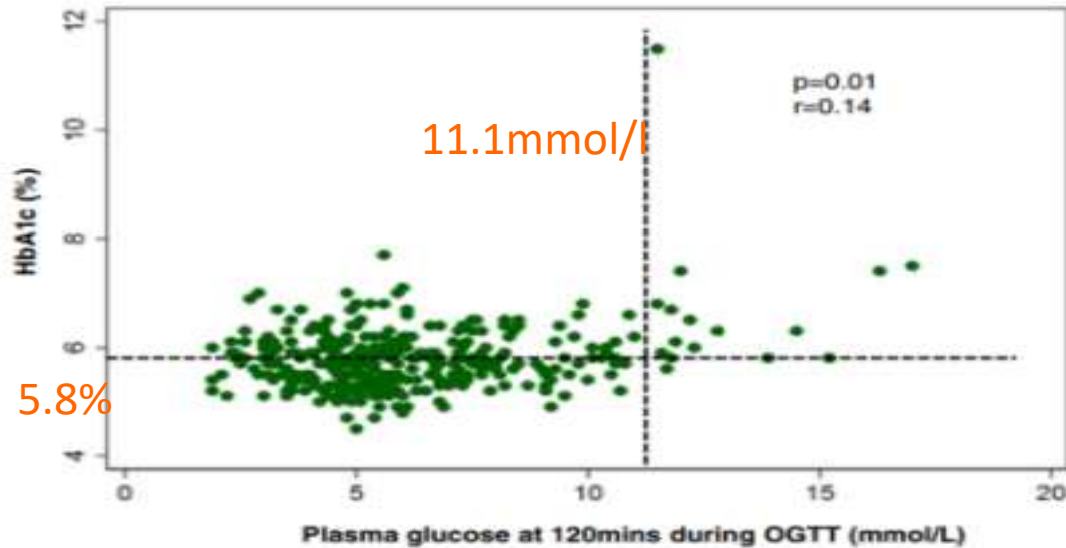
HbA1c moyenne patients CF :  $5.7 \pm 0.8\%$   
vs  $5.1 \pm 0.2\%$  chez les sujets controls ( $P < 0.0001$ )



- Corrélation entre HbA1c et glucose moyen à la MCG chez des patients adultes
- HbA1c ne sous-estime pas la valeur de la glycémie moyenne dans la mucoviscidose

# Utilisation de l'HbA1c comme test de dépistage

Distribution of 2-h OGTT plotted against HbA1c 335 patients adultes



Une HbA1c > 5,8 % pourrait être utilisée comme test de dépistage pour identifier les patients présentant un risque accru d'HGPO positive

- Sensibilité de 93,8 %
- Spécificité de 53 %

Analyse rétrospective des valeurs d'HGPO et d'HbA1c chez 207 patients entre 2004 et 2015  
A ce seuil d'HbA1c > 5,8 % :

- Sensibilité de 68.2%
- Spécificité de 60.5%

Boudreau J Cystic fibrosis 2016 Nov;15(6):839-845.

- L'HbA1c n'est pas un test de dépistage suffisamment sensible
- Ce seuil d'HbA1c ne permet pas de prendre en compte les patients IGT et INDET

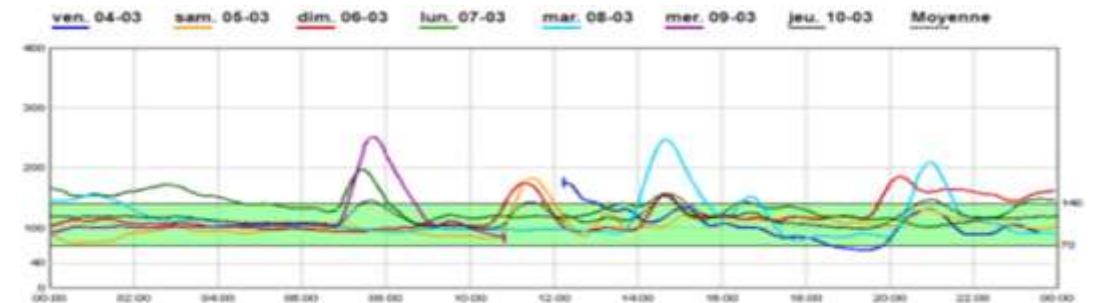
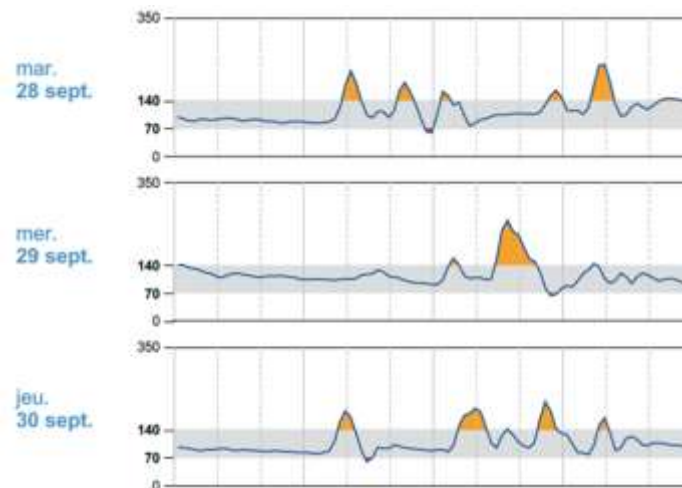
# Utilisation de la MCG dans le dépistage des anomalies de la tolérance glucidique et du diabète

- La MCG permet de suivre le profil glycémique du patient sur plusieurs jours
- La MCG identifie des pics d'hyperglycémies chez les patients atteints de mucoviscidose

Cible glycémique : 70-140mg/dl

Exemples de MCG chez des patients à HGPO normale

Pics de glucose > 140 mg/dl  
et Pics > 200 mg/dl



Patient suffisant pancréatique GP < 140 mg/dl

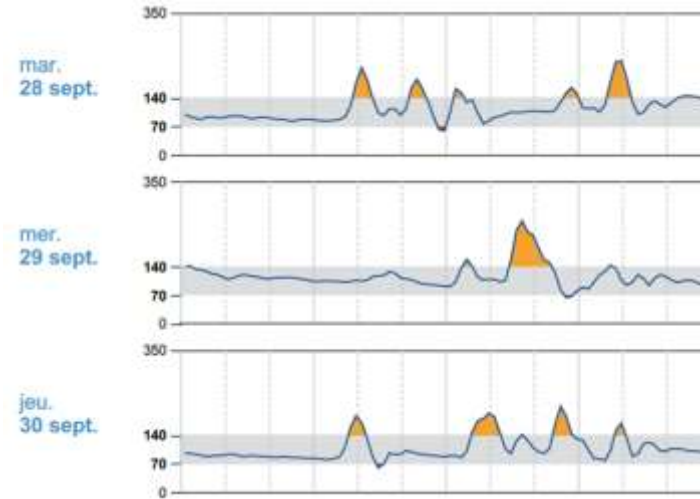
# Nouveaux dispositifs de mesure continue du glucose



Petit capteur de glucose sous-cutané jetable avec un connecteur électrique externe et un dispositif de communication

**FreeStyleLibre®**  
**FreeStyleLibre®Pro**  
 (Abbott)

**Intérêt du recueil alimentaire couplé à la mesure continue du glucose**



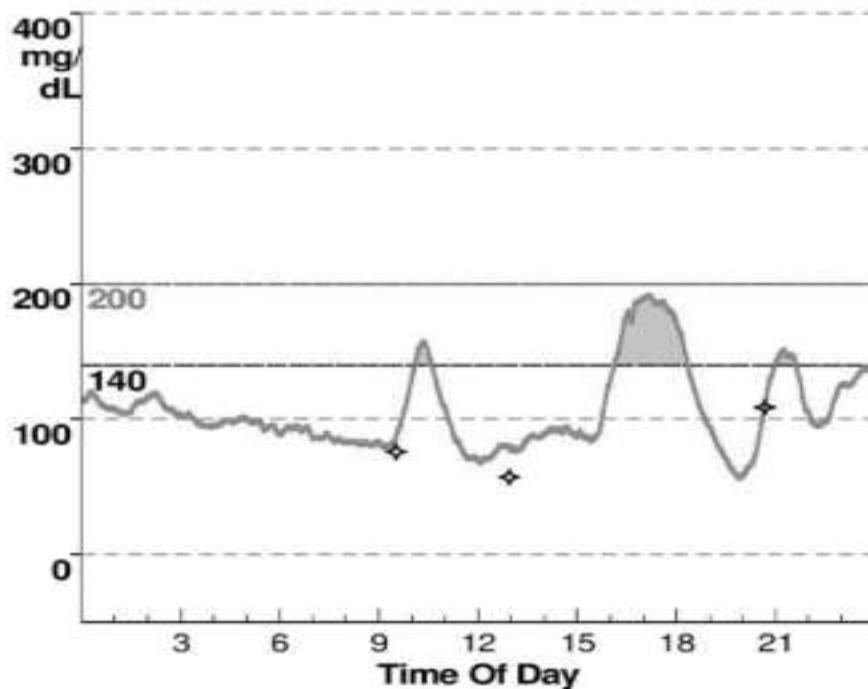
Heure	Glycémie	Aliments (protéines/lipides)	Glucides	Médicaments	Dose	Activité
7:12	104					
12:12	125					
14:30	125					
18:30	125					
22:00	125					
8:12	84					
12:12	124					
14:30	124					
18:30	124					
22:00	124					
8:12	114					
12:12	95					
14:30	81					
18:30	103					
22:00	115					
8:12	74					
12:12	71					
14:30	81					
18:30	103					
22:00	112					

*Handwritten notes in the table include: 'Be Jip', 'mauvais form + tout vaude', 'Crou', '2', 'radiotelephonie', '50', 'Ni de pain', 'bonnes à la table, miam', 'crouns', '3', 'crouns', '4', 'crouns', '5', 'Soupes - Jambon - Poulet', 'Crouns', '5', 'Soupes petites - saumon', 'Crouns', '5', 'SBIT'.*

# Paramètres de la MCG permettant d'étudier les anomalies de la tolérance glucidique

AUC: Aire sous la courbe

Exemple d'un pic supérieur à 140 mg/dL (7.8 mmol/l)



Zorron Arch Dis Child 2018;103:592-596

AUC Glucose semble être un indicateur métabolique intéressant de la tolérance glucidique.

R. Schiaffini Eur J of Endocrinology 2010;162:705-710

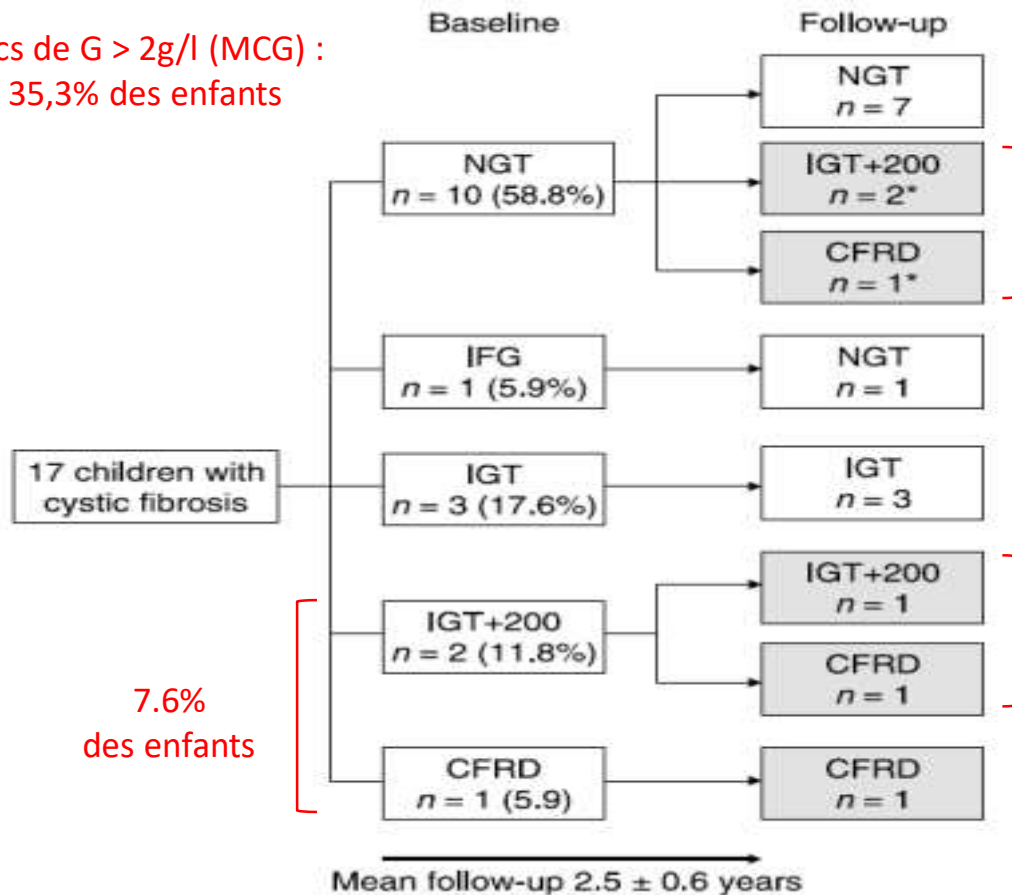
- Glucose moyen
- AUC Glucose supérieur à 7.8 mmol/l ou 1,40 g/l
- % temps de > 7.8 mmol/l ou 1,40 g/l
- Pic de glucose maximal
- Pics de glucose supérieurs à 11 mmol/l ou 2g/l

A. Leclercq J Cyst Fibros. 2014;13:478-84



# Les pics de glucose à la MCG sont prédictifs du risque d'évolution vers le diabète

Pics de G > 2g/l (MCG) :  
35,3% des enfants



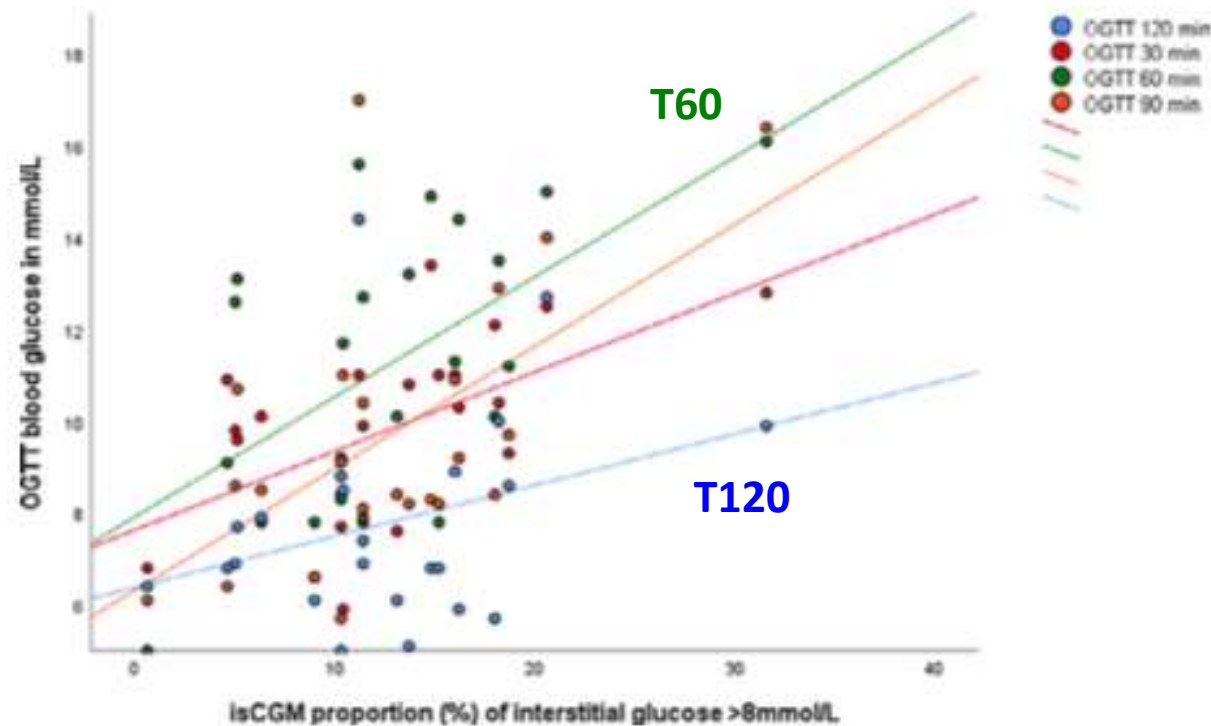
La MCG permet d'identifier des pics de glucose chez les patients qui ont une intolérance au glucose mais également chez ceux qui ont une HGPO normale

Les pics de glucose à la MCG sont prédictifs du risque évolutif vers le diabète et l'intolérance au glucose avec INDET

17 enfants - âge moyen 13 ans - Suivi en moyenne de 2,5 ans

# Corrélation de la glycémie à T1H de l'HGPO et de la MCG

Comparaison HGPO et MCG chez 32 patients non diabétiques



Corrélation entre certains paramètres de la MCG (**% de temps glucose > 8 mmol/l**) et les temps intermédiaires de l'HGPO T30, T60, T90 min mais pas T120 min

# Paramètres et seuils pour la MCG dans la mucoviscidose

	Calculated Measures (n=74)					Validation Sample (n=22)			
	AUC (95% CI)	Cutoff (95% CI)	Sensitivity	Specificity	Correctly Classified	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
<b>HbA1c</b>	0.90 (0.81-0.98)	5.8% (5.6-6.0)	87%	84%	85%	44%	91%	80%	67%
<b>AG</b>	0.92 (0.85-0.99)	112 (104-122)	87%	91%	89%	82%	82%	82%	82%
<b>SD</b>	0.94 (0.86-0.99)	30.8 (30.8-35.6)	90%	91%	90%	82%	73%	75%	80%
<b>CV</b>	0.88 (0.8-0.96)	30.6 (27.2-34.76)	73%	86%	81%	36%	73%	57%	53%
<b>% time &gt;140</b>	0.94 (0.87-1)	17.5% (15.5-25.8)	87%	95%	92%	90%	91%	90%	91%
<b>% time &gt;180</b>	0.94 (0.88-1)	3.4% (3.1-6.2)	90%	95%	93%	91%	82%	80%	90%
<b>% time &gt;250</b>	0.91 (0.83-0.98)	0.2% (0.15-0.61)	83%	93%	89%	91%	91%	90%	91%

Diagnostic de CFRD :

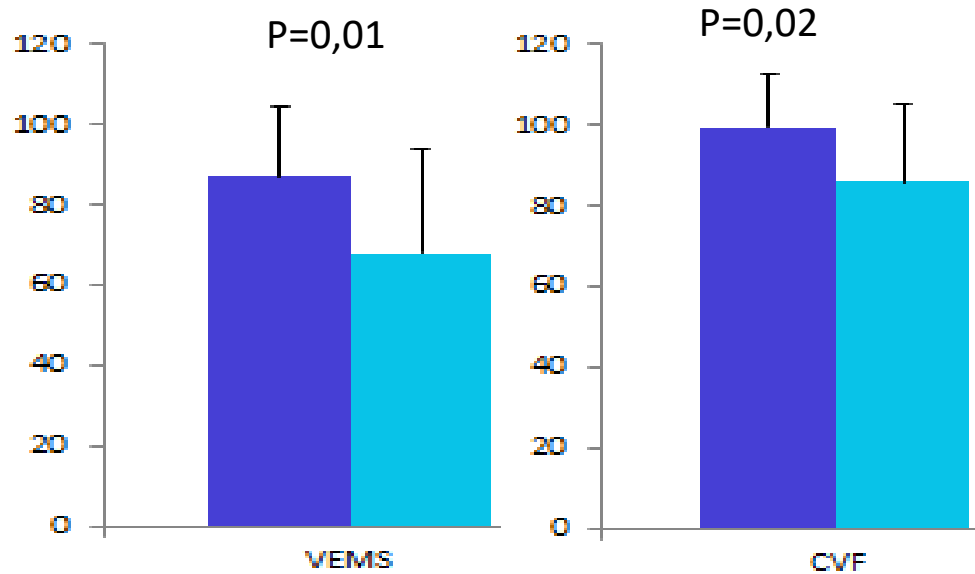
**3,4% du temps > 180 mg/dl** ou **17,5% du temps > 140 mg/dl**

Spécificité et sensibilité > 90% par rapport à l'HGPO

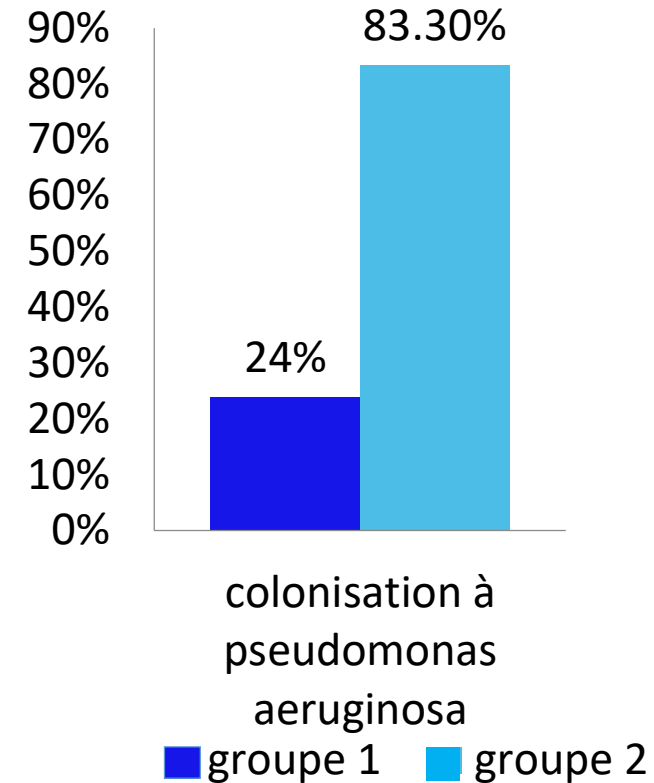
AUC glucose > 0.9mg/dl/j avec une sensibilité et une spécificité >90%

Il n'y a pas de consensus sur les seuils permettant de diagnostiquer des anomalies de la tolérance glucidique ayant un impact sur l'évolution sur le plan nutritionnel et respiratoire

# Altération de la fonction respiratoire chez les patients à HGPO normale et MCG pathologique



■ MCG glucose < 2g/l   
 ■ MCG glucose > 2g/l  
 31,6%



83 patients âge moyen 26 ans  
 HGPO normale  
 2 groupes selon la MCG

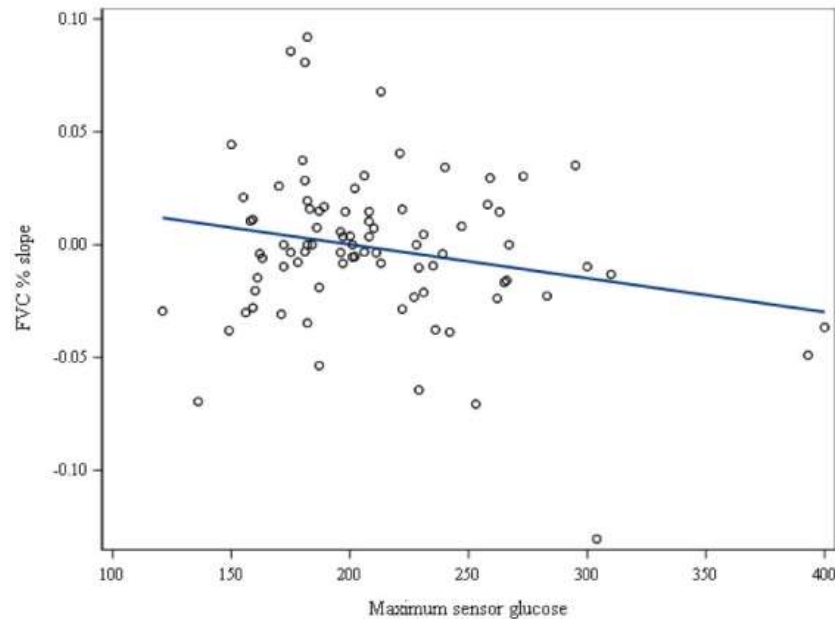


MCG chez un patient avec HGPO normale

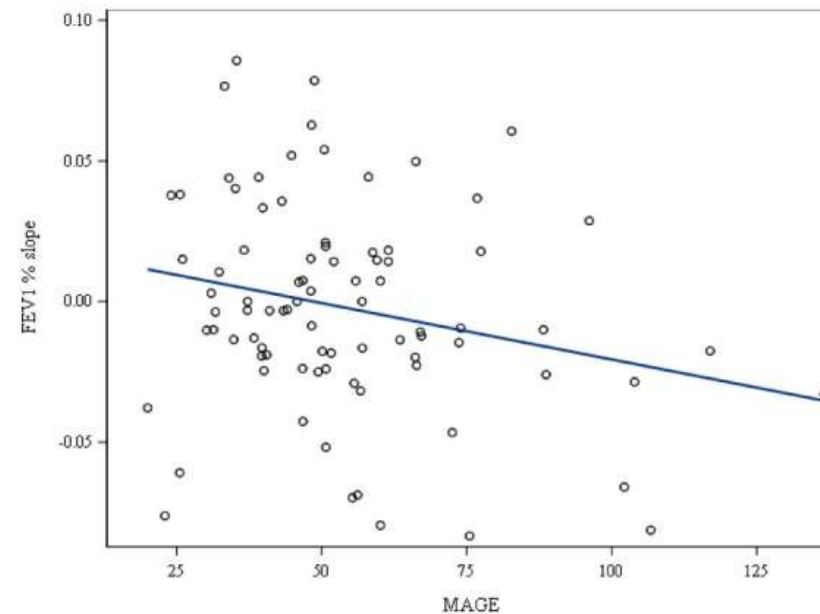
# Association profil glycémique et fonction respiratoire

Evolution du VEMS dans l'année qui précède la MCG - 110 enfants et population contrôle.

**Glucose maximal**



**Amplitude moyenne des pics de glucose**

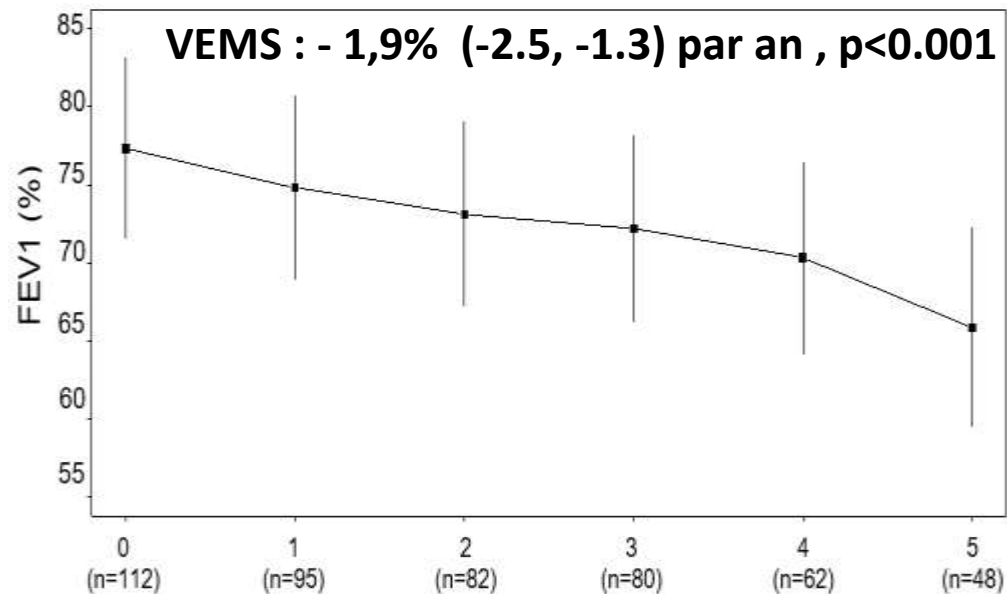


Les pics de glycémie et la variabilité des glycémies à la MCG sont associés à une moins bonne fonction respiratoire

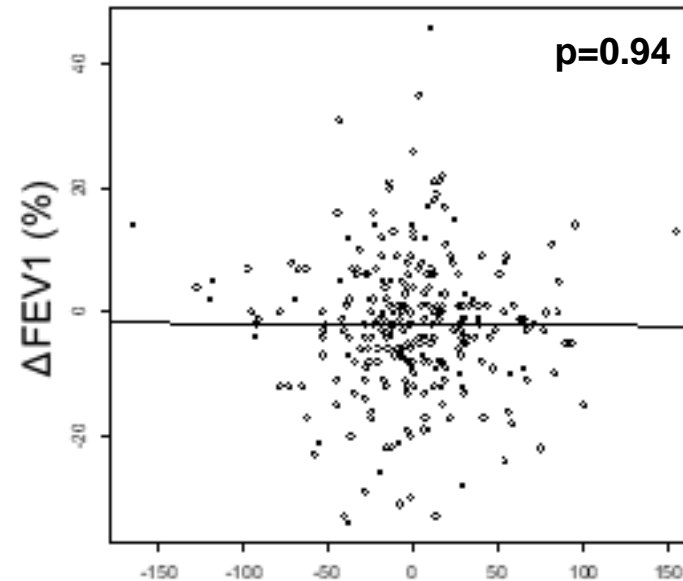
# Les anomalies du glucose de la MCG prédisent le déclin de la fonction respiratoire dans la mucoviscidose: étude Muco-Diabète

- Etude française multicentrique prospective longitudinale sur 5 ans
- 112 patients (age:  $21 \pm 11$  années , BMI z-score  $-0.55 \pm 1.09$ , FEV1:  $77 \pm 24\%$ ) sans DM connu
- De 2009 to 2016, évaluation annuelle métabolique, respiratoire et nutritionnelle : 428 HGPO et 480 MCG

## Evolution de la fonction respiratoire

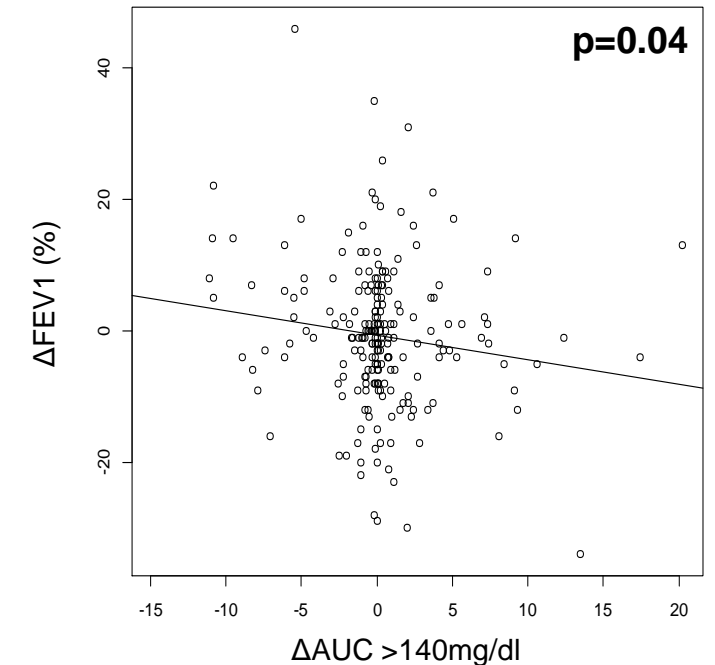


## HGPO : T 2 heures



$\Delta 2$ -Hour glucose (mg/dl)

## MCG : AUC > 140mg/dL

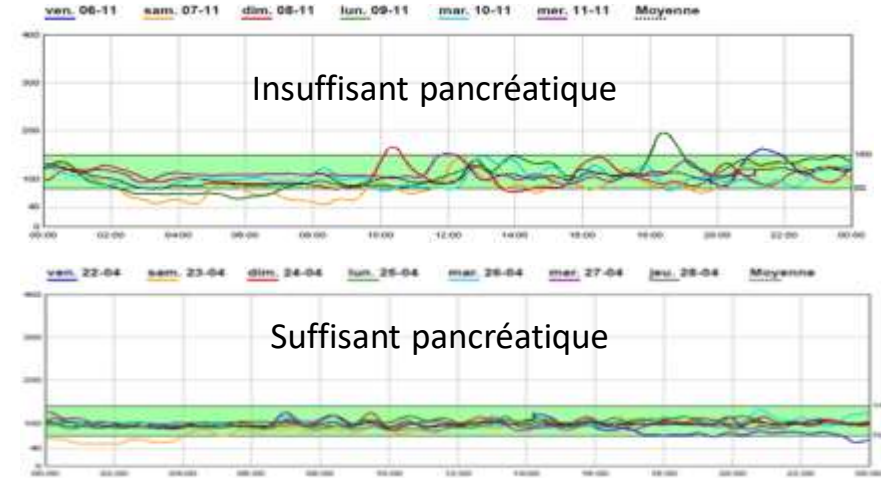


# Tolérance glucidique variable selon le statut pancréatique

## HGPO

	Suffisance pancréatique	Insuffisance pancréatique	p
Tolérance glucidique normale	<b>84%</b>	<b>58%</b>	
Intolérance glucidique	<b>12%</b>	<b>32%</b>	
diabète	<b>4%</b>	<b>10%</b>	0,05

Etude Muco-diabète sur 5 ans :  
547 HGPO et 501 MCG  
chez 147 patients dont 122 PI et 25 PS



## Mesure continue du glucose chez les patients avec HGPO normale

	Suffisant pancréatique (n=45)	Insuffisant Pancréatique (n=114)	p
TIR (70-140mg/dL)	<b>97%</b> [89,0 ; 99,0]	<b>92%</b> [85,0 ; 96,0]	0,001
TAR (> 140mg/dl)	<b>1 %</b> [0,0 ; 4,0]	<b>5,5%</b> [2,0 ; 12,0]	0,001

- Anomalies de la tolérance glucidique plus fréquentes chez les patients IP et mieux détectées par la MCG
- Ceci plaide pour un dépistage différent selon le statut pancréatique

# Problématique actuelle des tests de dépistage

## HGPO

- Test peu physiologique, peu reproductible et peu apprécié par les patients
- HGPO T2h
  - Critères extrapolés au diabète de type 2
  - Ne prend pas en compte les hyperglycémies précoces
- Intérêt des valeurs de glycémie intermédiaire à T1H
  - INDET corrélées à une altération de la fonction respiratoire et de l'IMC

## MCG

- Mieux acceptée, test en vie réelle
- Permet de détecter des anomalies précoces de la tolérance glucidique non détectées par HGPO
  - corrélées avec le déclin pulmonaire
- Seuils de glucose > 1,4 g/l (7,8 mmol/l)
- Paramètres et seuils restent à valider :
  - % de temps glucose > 1,40 g/l
  - AUC glucose > 1,40 g/l
  - Pics d'hyperglycémie Gmax



# Conclusion : dépistage du diabète

- Les recommandations américaines et européennes proposent un dépistage annuel du diabète par l'HGPO avec T2H à partir de l'âge de 10 ans
- La glycémie à jeun et l'HbA1c ne sont pas recommandées pour le dépistage.
- La glycémie T1H-HGPO est plus prédictive du déclin clinique que la glycémie à T2H
- Intérêt grandissant de la MCG pour le dépistage des anomalies de la tolérance glucidique
- Des études prospectives ont montré que certains paramètres de la MCG étaient associés au déclin de la fonction respiratoire.
- Il est nécessaire de valider les seuils permettant de diagnostiquer les troubles de la régulation glycémique associé à un déclin clinique.

# Poursuite du travail du groupe DIABETE de la SFM

- **Rédaction d'un référentiel sur les modalités de dépistage des anomalies de la tolérance glucidique**
  - Sous l'égide des sociétés savantes SFD et SFM
  - Revue de la littérature
  - Propositions d'orientation de prise en charge pour le dépistage

## Membres du groupe de travail diabète SFM

- Pr ABELY Michel
- Pr BELTRAND Jacques
- Pr BURGEL Pierre-Regis
- Mme GOULARD Emilie
- Pr KESSLER Laurence
- Dr MELY Laurent
- Dr RONSIN Olivia
- Pr MOSNIER-PUDAR Hélène
- Dr RENAUD Quitterie
- Dr STREMLER Nathalie
- Dr WEISS Laurence



Merci de votre attention