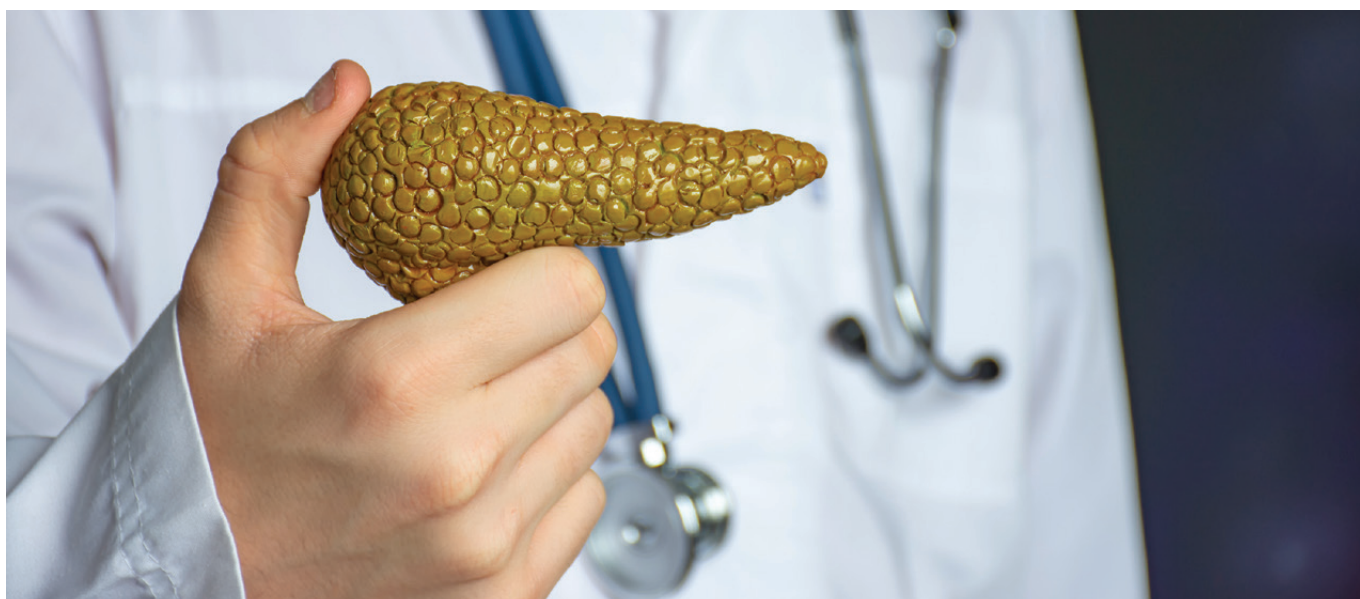


Le diabète secondaire à la mucoviscidose: facteurs émergents du risque cardiovasculaire

Fabian O. Lurquin, Vanessa Preumont
Endocrinologie & Nutrition, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles



Fabian Lurquin

La prise en charge de la mucoviscidose et du diabète secondaire à la mucoviscidose (DSM) est en constante évolution. Les recommandations spécifiques et les traitements agressifs mis en œuvre au cours des 20 dernières années expliquent la meilleure qualité de la prise en charge et l'amélioration considérable de l'espérance de vie. De même, une meilleure compréhension de la physiopathologie contribue à une approche plus adaptée du DSM. Cependant, la fonction pulmonaire, l'état nutritionnel et la durée de vie des patients atteints de DSM restent moins bons que ceux des patients atteints de mucoviscidose mais non diabétiques. Ces différences tendent néanmoins à s'atténuer grâce à l'amélioration des soins. Par ailleurs, les facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) classiques sont plus courants parmi les patients atteints de mucoviscidose depuis l'avènement des modulateurs du canal CFTR. Bien que les données récentes concernant l'effet des thérapies modulatrices du canal CFTR sur le contrôle glycémique soient encourageantes, il semblerait que celles-ci augmentent la masse grasse, péjorent le profil lipidique et élèvent la pression artérielle. Cela invite à considérer plus spécifiquement le risque CV de cette population dont l'espérance de vie augmente, entraînant une augmentation concomitante de ce risque.

Introduction

La mucoviscidose est une maladie génétique universelle, transmise sur un mode autosomique récessif, dont la prévalence la plus élevée est observée en Europe, en Amérique du Nord et en Australie. À l'origine, elle est le résultat d'une mutation du gène *CFTR* codant pour la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) opérant dans les cellules épithéliales comme un canal chlorure et bicarbonate régulant la composition des sécrétions en liquides et en électrolytes. Ces mutations sont classées en 6 catégories en fonction du défaut du canal CFTR.

La mucoviscidose entraîne une obstruction progressive des bronches et du tractus gastro-intestinal, provoquant consécutivement des infections, une inflammation chronique et un dysfonctionnement (multi)organique. Les troubles respiratoires restent la principale cause de mortalité chez les patients atteints de mucoviscidose.

Toutefois, au cours des dernières années, l'espérance de vie des patients a augmenté grâce notamment à un diagnostic plus précoce et à l'amélioration des soins. Par conséquent, la prévalence d'autres complications chroniques, telles que le diabète secondaire à la mucoviscidose (DSM), a également augmenté. Le DSM est l'une des comorbidités non respiratoires les plus courantes chez les patients atteints de mucoviscidose. Elle concerne 20% des adolescents et 40 à 50% des adultes (1).

L'objectif de cette mini revue est de fournir une synthèse succincte du DSM pour les cliniciens cardiologues, pneumologues et diabétologues, dont le rôle est d'une importance croissante dans l'approche multidisciplinaire nécessaire à la prise en charge des patients atteints de DSM.

Définition du DSM

Il existe un continuum d'anomalies de la tolérance au glucose chez les patients vivant avec la mucoviscidose, allant de la tolérance normale au glucose à la dysglycémie de jeûne ou l'intolérance glucidique telles que définies par l'ADA (*American Diabetes*

Association), jusqu'au diabète avéré avec ou sans hyperglycémie à jeun. Des stades intermédiaires de tolérance anormale au glucose ont également été signalés. L'utilisation plus régulière des systèmes de lecture en continu du glucose interstitiel (LCG) ont permis de montrer l'existence d'anomalies précoces du métabolisme du glucose chez la plupart des patients atteints de mucoviscidose. Les critères diagnostiques de DSM sont les mêmes que ceux recommandés dans la population générale (1).

Le DSM est associé à une moins bonne fonction pulmonaire, à un état nutritionnel précaire et à un pronostic global moins favorable.

Le DSM est une forme unique de diabète qui présente des caractéristiques cliniques et physiopathologiques propres. Il diffère du diabète de type 1 par l'absence de processus auto-immun sous-jacent et la rareté de l'acidocétose inaugurale. En outre, contrairement au diabète de type 2 (DT2), les patients atteints de DSM ne présentent pas de syndrome métabolique au diagnostic.

Le DSM est asymptomatique aux stades précoces. Il est associé à une moins bonne fonction pulmonaire, à un état nutritionnel précaire et à un pronostic global moins favorable. Ainsi, la mortalité et la morbidité sont plus élevées que chez les patients atteints de mucoviscidose sans diabète. Par conséquent, un diagnostic précoce et une prise en charge efficace sont essentiels.

Le diagnostic de DSM présente deux défis majeurs. Le respect des recommandations de dépistage est faible et est intimement lié à l'imperfection des outils de dépistage actuels. Des alternatives diagnostiques sont dès lors envisagées, comme l'inclusion de l'HbA1c (2), de la LCG (3) et de l'*Homeostasis Model Assessment* (HOMA) (4, 5) dans diffé-

rents algorithmes diagnostiques (6, 7). C'est pourquoi il est essentiel que les cliniciens restent à jour des dernières innovations en la matière.

Physiopathologie

Sa pathogénie est multifactorielle. La survenue du DSM est avant tout la conséquence d'une perte de sécrétion efficace d'insuline couplée à une résistance à l'insuline. Une migration de cellules inflammatoires du tissu exocrine vers le tissu endocrine est le mécanisme principal responsable à terme de la destruction des îlots pancréatiques. Plusieurs études suggèrent que l'environnement extérieur à l'îlot joue un rôle important dans son dysfonctionnement et que le canal CFTR ne joue pas un rôle clé dans la sécrétion d'insuline. Cette hypothèse « micro environnementale » autour des îlots de Langerhans est renforcée par les observations selon lesquelles les canaux CFTR sont faiblement exprimés dans les cellules β . Compte tenu de ces mécanismes physiopathologiques, la première étape de la genèse de l'hyperglycémie est une réponse insulino-répondant retardée en phase précoce à l'ingestion orale de glucose, suivie d'une réduction de la sécrétion totale d'insuline. L'inflammation chronique est le principal élément responsable de l'insulinorésistance (8).

Pronostics pulmonaire et nutritionnel

La fonction pulmonaire est le principal critère d'évaluation du pronostic vital des patients atteints de mucoviscidose. Il a été suggéré que l'hyperglycémie chronique participe au processus d'inflammation chronique, ce qui a une influence délétère sur la survenue d'infections pulmonaires et induit un déclin accéléré de la fonction pulmonaire.

Par rapport aux patients non diabétiques, les sujets avec un DSM ont une fonction pulmonaire moins bonne et sont exposés à un risque plus important de déclin de la fonction respiratoire. Ils sont également plus à risque d'être porteurs de *Pseudomonas aeruginosa* (9). Une altération précoce de la sécrétion d'insuline et une intolérance au glucose sont associées à un déclin de la fonction pulmonaire, à une augmentation du taux d'hospitalisation pour des complications pulmonaires, à des taux plus élevés de trans-

plantation pulmonaire, à un état catabolique et à une espérance de vie moins longue. Certaines études montrent une relation inverse entre les valeurs de l'OGTT et la fonction pulmonaire. Et les valeurs de LCG auraient un pouvoir prédictif de l'évolution de la fonction respiratoire et de l'état nutritionnel (6).

Effets métaboliques des modulateurs du canal CFTR

L'avènement des modulateurs du canal CFTR, qui visent à corriger la cause originelle de la mucoviscidose, a bouleversé le paradigme de la prise en charge de la maladie. Leur effet sur l'homéostasie glucidique fait l'objet de multiples recherches. La littérature récente et abondante ne fait pas encore l'objet d'un consensus. Il ressort néanmoins **un effet bénéfique des modulateurs du canal CFTR dit «high-effective» (HEMT)** sur l'équilibre glycémique via une possible préservation de la fonction β et une éventuelle amélioration de la sensibilité à l'insuline par une meilleure tolérance à l'effort et une diminution de l'inflammation chronique, induisant secondairement une baisse de l'HbA1c et une baisse des besoins en insuline (10-14). Il reste à déterminer si ces traitements auront un impact sur l'incidence du diabète. Notons toutefois que les analyses des registres américains et britanniques révèlent une prévalence plus faible de DSM au fil du temps (15).

Ces mêmes molécules améliorent drastiquement le statut nutritionnel des patients, à tel point qu'une augmentation de l'incidence de l'obésité dans cette population est à présent redoutée (1). De manière plus nuancée toutefois, il existe une certaine hétérogénéité dans la prise de poids: le gain est essentiellement inversement proportionnel à l'état de nutrition à l'origine (10, 16). Il a été démontré que **les patients gagnent essentiellement en masse grasse sans modifier pour autant leur masse maigre** (17-19). **Le profil lipidique de ces patients semble également se péjorer**, indépendamment de leur statut de tolérance glucidique (**Tableau 1**) **à tel point que la question d'instaurer ou non un traitement hypolipémiant se pose à présent en clinique**. Une histoire familiale de FRCV et une insuffisance pancréatique exocrine apparaissent corrélées à une altération plus importante du profil (20-22). Les mécanismes sous-jacents ne sont pas clairs. Une augmentation de l'absorption intestinale et une amélioration du métabolisme intracellulaire des lipides par les entérocytes sont évoquées. Une augmentation de la production hépatique possiblement secondaire à une amélioration de l'insulinémie portale est une autre explication plausible puisque les patients avec une maladie hépatique n'ont pas d'altération du profil lipidique. Par ailleurs, certaines études ont également fait état d'une augmentation de la pression artérielle (de 4 à 12mmHg en moyenne de

pression artérielle systolique), nécessitant parfois d'instaurer ou d'intensifier un traitement antihypertenseur (22-24).

Aucun score de risque CV sur dix ans adapté à la mucoviscidose n'est validé.

Auparavant, les patients atteints de DSM ne rencontraient pas les complications macrovasculaires décrites dans le DT2 car ils ne présentaient pas les FRCV classiques. Cependant, l'allongement de l'espérance de vie, l'augmentation du nombre de cas de diabète, les perturbations du profil lipidique et l'incidence croissante d'hypertension artérielle amènent la question suivante: qu'en est-il de leur risque CV global?

Aucun score de risque CV sur dix ans adapté à la mucoviscidose n'est validé. Le *QRISK®3 risk calculator* est peut-être celui qui s'en approcherait le plus car il intègre, parmi ses variables, des maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé. Une étude parue récemment montre d'ailleurs que les patients avec la mucoviscidose ont un risque CV similaire, voire supérieur aux patients atteints de l'une ou l'autre de affections précitées (25).

Tableau 1 ▼
Modification du profil lipidique des patients après instauration d'un traitement modulateur du canal CFTR.

Auteur	Design	CT	LDL-C	HDL-C	CT/HDL-C	Conclusion
Despotes et al. 2023	Étude rétrospective observationnelle, avant-après HEMT, 41 patients, âge moyen 40 ans	152,5 vs 168,8 Δ 16mg/dl p = 0,007	73,5 vs 90,6 Δ 17mg/dl p < 0,001	53,2 vs 52,2 Δ -1mg/dl (NS)	3,07 vs 3,49 p = 0,014	Augmentation significative du CT et LDL-C
Petersen et al. 2021	Étude rétrospective observationnelle, avant-après HEMT, 134 patients, âge moyen 34 ans	Δ 25mg/dl/an p < 0,0005	Δ 18mg/dl/an p < 0,0005	Δ 9mg/dl/an p < 0,05	-	Augmentation significative du CT, LDL-C et HDL-C
Lonabaugh et al. 2024	Etude rétrospective observationnelle, avant-après HEMT, 128 patients, âge moyen 33 ans	Δ 15mg/dl p < 0,001	Δ 9.3mg/dl p < 0,001	Δ 3,8mg/dl p < 0,001	-	Augmentation significative du CT, LDL-C, HDL-C et triglycérides

Résultats exprimés en moyenne païrée (mg/dl) ou moyenne de différence absolue annualisée ou sur la période d'observation de l'étude
Abréviations: CT, cholestérol total; HEMT, high-effective modulator therapy; NS, non significatif

Conclusion

En conclusion, les patients avec un DSM, et plus globalement, tous les patients atteints de mucoviscidose ont vu leur pronostic fonctionnel et vital s'améliorer de manière impressionnante au cours des dernières années. Le clinicien se trouve par conséquent confronté à de nouveaux enjeux cardio-métaboliques. Ces modifications

restent modérées et nécessitent de plus amples investigations afin de savoir si elles se traduiront en événements cliniques ou non. Un profil lipidique annuel est uniquement recommandé chez les patients avec un DSM et un fonction pancréatique exocrine préservée (1). Au vu des dernières données de littérature, une conclusion rais-

sonnable et préliminaire voudrait qu'on élargisse cette recommandation à une plus grande majorité de patients atteints de mucoviscidose. Il convient à présent de prendre un compte leur risque CV global dans une prise en charge qui exige depuis toujours une approche multidisciplinaire et holistique.

Références

- Ode KL, Ballman M, Battezzati A, Brennan A, Chan CL, Hameed S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23 (8):1212-28.
- Gilmour JA, Sykes J, Etchells E, Tullis E. Cystic Fibrosis-Related Diabetes Screening in Adults: A Gap Analysis and Evaluation of Accuracy of Glycated Hemoglobin Levels. *Can J Diabetes*. 2019;43 (1):13-8.
- Scully KJ, Sherwood JS, Martin K, Ruazol M, Marchetti P, Larkin M, et al. Continuous Glucose Monitoring and HbA1c in Cystic Fibrosis: Clinical Correlations and Implications for CFRD Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107 (4):e1444-e54.
- Toin T, Reynaud Q, Denis A, Durieu I, Mainguy C, Llerena C, et al. HOMA indices as screening tests for cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2022;21 (1):123-8.
- Lurquin F, Gohy S, Hermans MP, Preumont V. Novel time-saving OGTT sparing HbA1c-HOMA2 based algorithm for the diagnosis of cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2024;208:111124.
- Weiss L, Reix P, Mosnier-Pudar H, Ronsin O, Beltrand J, Reynaud Q, et al. Screening strategies for glucose tolerance abnormalities and diabetes in people with cystic fibrosis. *Diabetes Metab*. 2023;49 (3):101444.
- Lurquin F, Buyschaert M, Preumont V. Advances in cystic fibrosis-related diabetes: Current status and future directions. *Diabetes Metab Syndr*. 2023;17 (11):102899.
- Moheet A, Moran A. New Concepts in the Pathogenesis of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107 (6):1503-9.
- Olesen HV, Dreineke P, Gulmans VA, Hatziaorou E, Jung A, Mei-Zahav M, et al. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome; Olesen et al. *J Cyst Fibros*. 2020;19 (2):321-7.
- Amini M, Yu K, Liebich J, Ahir V, Wood E, Albert S, et al. The Changing Landscape of Treatment for Cystic Fibrosis Related Diabetes. *J Clin Transl Endocrinol*. 2024;35:100332.
- Lurquin F, Gohy S, Hermans MP, Preumont V. Combined CFTR modulator therapies are linked with anabolic benefits and insulin-sparing in cystic fibrosis-related diabetes. *J Clin Transl Endocrinol*. 2023;33:100320.
- Nielsen BU, Olsen MF, Mabuza Mathiesen IH, Pressler T, Ritz C, Katzenstein TL, et al. Decline in HbA1c during the first year of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment in the Danish cystic fibrosis cohort: Short title: Decline in HbA1c after elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment. *J Cyst Fibros*. 2023.
- Flatt AJ, Sheikh S, Peleckis AJ, Alvarado P, Hadjiladis D, Stefanovski D, et al. Preservation of beta-cell Function in Pancreatic Insufficient Cystic Fibrosis With Highly Effective CFTR Modulator Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;109 (1):151-60.
- Gruber W, Stehling F, Bloesch C, Dillenhoefer S, Olivier M, Brinkmann F, et al. Longitudinal changes in habitual physical activity in adult people with cystic fibrosis in the presence or absence of treatment with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Front Sports Act Living*. 2024;6:1284878.
- Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros*. 2020;19 (1):68-79.
- Gramegna A, Majo F, Alicandro G, Leonardi G, Cristiani L, Amati F, et al. Heterogeneity of weight gain after initiation of Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with cystic fibrosis. *Respir Res*. 2023;24 (1):164.
- Granados A, Chan CL, Moheet A, Vigers T, Arbelaez AM, Larson Ode K. The impact of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor on body composition in a small cohort of youth with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2023;58 (6):1805-11.
- Knott-Torcal C, Sebastian-Valles F, Giron Moreno RM, Martin-Adan JC, Jimenez-Diaz J, Marazuela M, et al. A prospective study to assess the impact of a novel CFTR therapy combination on body composition in patients with cystic fibrosis with F508del mutation. *Clin Nutr*. 2023;42 (12):2468-74.
- Proud D, Duckers J. Weight a minute: Exploring the effect on weight and body composition after the initiation of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adults with CF. *J Cyst Fibros*. 2023;22 (5):847-50.
- Despotes KA, Ceppe AS, Donaldson SH. Alterations in lipids after initiation of highly effective modulators in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2023;22 (6):1024-6.
- Lonabaugh K, Li G, List R, Huang R, James A, Barros A, et al. Real world study on elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor impact on cholesterol levels in adults with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy*. 2024;44 (3):231-40.
- Petersen MC, Begnel L, Wallendorf M, Litvin M. Effect of elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21 (2):265-71.
- Gramegna A, De Petro C, Leonardi G, Contarini M, Amati F, Meazza R, et al. Onset of systemic arterial hypertension after initiation of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adults with cystic fibrosis: A case series. *J Cyst Fibros*. 2022;21 (5):885-7.
- Ross MC, S, Goehring, B, Troost, J, Simon, R, Wang, Y, et al. Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor is associated with increased prevalence of hypertension in cystic fibrosis. *CHEST*. 2023;164 (4):A3919-A20.
- Frost F, Nazareth D, Fauchier L, Wat D, Shelley J, Austin P, et al. Prevalence, risk factors and outcomes of cardiac disease in cystic fibrosis: a multinational retrospective cohort study. *Eur Respir J*. 2023;62 (4).

Retrouvez-nous aussi sur internet
www.vcp-bhl.be

