AVANCÉES DANS LE DIABÈTE SUCRÉ SECONDAIRE À LA MUCOVISCIDOSE

La mucoviscidose est une maladie génétique héréditaire transmissible sur un mode autosomique récessif. Elle est présente à l'échelle mondiale et est la pathologie génétique la plus fréquente en Occident. Elle concerne une naissance sur 3000 en Belgique[1].

Elle est due à une mutation du gène CFTR, qui code pour la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), un canal transmembranaire présent dans les voies respiratoires, digestives et autres. Ce canal agit comme un régulateur d'eau et d'électrolytes par sa fonction de canal chlorure et bicarbonate dans les cellules épithéliales et assure ainsi une fluidité optimale des sécrétions. Les mutations sont stratifiées en 6 catégories selon le dysfonctionnement du canal CFTR : (1) absence de l'ARNm, (2) absence d'expression protéique, (3) trafic altéré de la protéine vers la membrane plasmique des cellules épithéliales, (4) altération de l'ouverture du canal, (5) conductance protéique diminuée, (6) abondance ou stabilité de la protéine. Les classes 1 à 3 sont associées à une maladie plus sévère. Cette perte de fonction canalaire induit une obstruction graduelle des bronches et du tractus gastro-intestinal, engendrant des infections, une inflammation chronique et un dysfonctionnement (multi)organique. Les complications respiratoires demeurent la principale cause de mortalité chez les individus atteints de mucoviscidose[2].

Une des complications les plus courantes est le diabète sucré (DSM, diabète sur mucoviscidose) qui est la conséquence d'une physiopathogenèse singulière. Elle est la résultante d'une dysfonction de la cellule β et d'une insulinorésistance systémique par l'inflammation chronique qu'entraîne la mucoviscidose. Le mécanisme prépondérant menant à un déficit en sécrétion d'insuline à terme est une "diaphonie" entre le pancréas exocrine et l'endocrine par une migration des cellules inflammatoires du tissu exocrine vers les ilots de Langerhans, entrainant à terme leur destruction. Bien que l'appauvrissement de la masse pancréatique endocrine puisse survenir précocement et que des excursions hyperglycémiques puissent être observées dès le plus jeune âge, il a été démontré que les ilots survivent bien longtemps à la destruction du tissu exocrine chez les patients avec un phénotype d'insuffisance exocrine. D'autres mécanismes sont également décrits, tel que l'implication du système incrétine[3].

La prévalence de DSM augmente avec l'âge si bien qu'on estime que le pourcentage de patients atteint de diabète est similaire à la dizaine de l'âge. Ainsi 10 % des patients de 10 ans souffriraient de diabète, 20% des patients de 20 ans, etc. In fine, un adulte sur 2 serait diabétique. Ce chiffre tend à augmenter en raison de l'augmentation de l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose, amélioration consécutive à un diagnostic plus précoce et à une optimisation des soins ces dernières années[4].

Les principaux déterminants pronostics de la mucoviscidose sont la fonction respiratoire et le statut nutritionnel. Ceux-ci sont plus problématiques en cas de diabète sucré. La fonction respiratoire et l'état nutritionnel sont d'ailleurs déjà altérés quelques années avant la survenue du diabète et les patients diabétiques présentent malgré toutes les avancées un pronostic respiratoire et nutritionnel moins bon que les patients atteints de mucoviscidose mais non diabétiques.

Le diagnostic du DSM présente deux défis majeurs. Premièrement,

l'adhésion aux directives diagnostiques est mauvaise. Seuls 25 % à 50 % des patients atteints de mucoviscidose sont dépistés chaque année, alors qu'il est recommandé de réaliser une épreuve d'hyperglycémie orale provoquée (HGPO) annuellement dès l'âge de 10 ans[1]. Deuxièmement, les outils de dépistage actuels sont imparfaits. Des tests alternatifs sont envisagés, tels que l'inclusion de l'HbA1c, de la lecture continue du glucose interstitiel (LCG) et du HOMA2 dans l'algorithme diagnostique[5].

L'avènement des thérapies modulatrices du CFTR, visant à corriger la cause fondamentale de la mucoviscidose, a changé le paradigme de la prise en charge de la mucoviscidose. Leur effet sur l'homéostasie glucidique fait l'objet de nombreuses recherches et d'articles scientifiques, qui sont même allés jusqu'à questionner l'implication directe du canal CFTR dans la sécrétion d'insuline, alors que celui-ci est pourtant quasi absent de la cellule β. Cela étant, bien que la littérature soit vaste, elle est récente, et manque encore de consensus.

La réflexion sur les outils de dépistage et l'impact des modulateurs sur l'homéostasie glucidique est actuellement omniprésente dans la littérature raison pour laquelle nous proposons cette mini revue.

OUTILS DIAGNOSTIQUES POUR LE DIABÈTE SUCRÉ SECONDAIRE À LA MUCOVISCIDOSE

Le dépistage du DSM exige la réalisation d'une HGPO annuelle à partir de l'âge de 10 ans. Les modalités du test et les critères diagnostiques sont les mêmes que ceux recommandés dans la population générale. En l'absence d'autres critères diagnostiques (tels que la polyurie-polydipsie ou un taux d'HbA1c ≥ 6,5 %), il est nécessaire de répéter les HGPO après un premier test positif afin de confirmer le diagnostic de DSM. Les valeurs d'HGPO sont associées à une diminution de la fonction pulmonaire au fil du temps, à un risque accru de complications microvasculaires et à une mortalité prématurée.

L'HGPO pour le dépistage et le diagnostic du DSM présente trois inconvénients majeurs. Premièrement, les résultats de l'HGPO présentent une variabilité substantielle au fil du temps. Deuxièmement, l'HGPO a des limitations pratiques car sa réalisation n'est pas aisée ni souhaitée par de nombreux patients, notamment en raison du risque d'hypoglycémie réactive, d'un malaise lié à la charge glycémique et de l'exigence d'être à jeun pour sa réalisation. Selon les enquêtes, seuls 24 % à 67 % des HGPO recommandées annuellement sont en réalité réalisées[6–8]. Enfin, les seuils glycémiques ont été initialement établis à partir de seuils définissant le risque de survenue de complications microvasculaires dans le diabète sucré de type 2, et par conséquent peuvent ne pas prendre en compte les problèmes de santé spécifiques des patients atteints de DSM, dont les principales préoccupations sont les problèmes nutritionnels et respiratoires. Ainsi, il existe une importante hétérogénéité entre les centres concernant le test de dépistage de première intention, et le développement d'une méthode de dépistage alternative constitue une priorité de recherche importante[9,10].

L'utilisation de l'HbA1c comme outil diagnostique alternatif à l'HGPO a été proposée. Cependant, l'application des seuils non ajustés de l'American Diabetes Association pour l'HbA1c présente une faible sensibilité et spécificité dans le diagnostic du DSM. Toutefois, plusieurs auteurs mentionnent qu'un seuil d'HbA1c de 5.5% pourrait écarter le diagnostic de DSM avec une sensibilité de 91 à 96%, tout en permettant d'éviter un tiers des HGPO chez l'adulte[11–13]. Ainsi, l'HbA1c pourrait être un outil de présélection utile, réduisant la nécessité de réaliser des OGTT. La détermination des seuils optimaux et la validité de l'HbA1c pour le diagnostic de DSM font toujours l'objet de débats.

Plus récemment, l'utilisation de la LCG offre un espoir dans le diagnostic du DSM à ses stades précoces car elle permet la détection des excursions hyperglycémiques même chez les patients ayant une HGPO normale. Le seuil d'hyperglycémie postprandiale intermittente >200 mg/dl a même été retenu comme prometteur par plusieurs études. Les valeurs élevées de la LCG sont également corrélées aux taux d'HbA1c et à un mauvais état pulmonaire et nutritionnel. Ainsi, plusieurs critères diagnostiques de la LCG sont en cours d'étude (le pourcentage de temps passé >140 mg/dl, la zone sous la courbe >140 mg/dl et le nombre d'excursions hyperglycémiques >200 mg/dl), et offrent l'avantage d'être corrélés avec le déclin clinique. La LCG se positionne avant tout comme un moyen utile pour la prise en charge du DSM, et l'identification des situations à haut risque de déclin fonctionnel[6].

L'HOMA2, utilisé seul ou intégré dans un index diagnostique qui comprend l'HbA1c, a été proposé comme outil de dépistage

dans les populations pédiatrique et adulte[12,14,15]. C'est encore une fois l'approche séquentielle, dans le but d'épargner un certain nombre d'HGPO, qui semble être la plus prometteuse. Toutefois ces méthodes n'ont pas été étudiées à plus large échelle. Les seuils diagnostiques ont été déterminés sur de petites cohortes et manquent de validation externe.

EFFETS MÉTABOLIQUES DES MODULATEURS DU CANAL CFTR

Les modulateurs du canal CFTR sont une classe de traitement utilisée depuis 2012 pour corriger le défaut de base de la mucoviscidose. Deux types de modulateurs sont actuellement prescrits, seuls ou en combinaison. Ce sont des petites molécules, classées soit comme potentialisateurs qui ouvrent le canal (ivacaftor), soit comme correcteurs qui "escortent" le canal vers la membrane cellulaire (lumacaftor, tezacaftor ou elexacaftor). Le choix du type de modulateur dépend des mutations présentes. Leur effet sur la fonction pulmonaire et l'état nutritionnel est remarquable.

Il semblerait que les modulateurs qualifiés de "high-effective"

Table 1. Effet des modulateurs du canal CFTR dit high-effective sur l'homéostasie glucidique

Auteur	Design de l'étude	Mutation	Type de modulateurs	Conclusions
Volkova et al. 2020[22]	Observationnel, longitudinal. Registre américain : 2509 patients. Registre britannique : 2480 patients. 5 ans de suivi	Au moins une mutation de défaut d'ouverture du canal	IVA	Prévalence du DSM en régression
Scully et al. 2022[19]	Prospectif, observationnel, 34 patients, avec et sans DSM, 3-12 mois de suivi	Au moins une mutation Fdel508	ELE/TEZA/IVA	Amélioration des données de LCG, TIR amélioré
Piona et al.2022[27]	Prospectif, 21 patients non diabétiques, 12-18 mois de suivi	Au moins une mutation Fdel508	LUMA/IVA or ELE/TEZA/IVA	Absence d'amélioration de la fonction β ou de la SI
Crow et al. 2022[28]	Rétrospectif, monocentrique, 11 patients avec DSM, 6 mois de suivi	Au moins une mutation Fdel508	ELE/TEZA/IVA	Pas d'amélioration des données de LCG, ni des besoin en insuline
Korten et al. 2022[29]	Prospectif, 12 patients, différents stades de tolérance glucidique	Au moins une mutation Fdel508	ELE/TEZA/IVA	Amélioration des résultats d'HGPO
Chan et al. 2022[17]	Prospectif, 22 patients, différents stades de tolérance glucidique	Au moins une mutation Fdel508	ELE/TEZA/IVA	Absence d'amélioration de l'HGPO, Amélioration des données de la LCG. Amélioration de la fonction β mais péjoration de la SI. Amélioration de l'HbA1c
Granados et al.2023[21]	ND	ND	ELE/TEZA/IVA	Amélioration de la fonction β mais péjoration de la SI
Steinack et al.2023[16]	Monocentrique, observationnel, 33 patients, différents stades de tolérance glucidique	Au moins une mutation Fdel508	ELE/TEZA/IVA	Amélioration de l'HGPO et de l'HbA1c. Absence d'amélioration de la fonction β ou de la SI
Lurquin et al. 2023[18]	Rétrospectif, monocentrique, 17 patients avec DSM	Au moins une mutation Fdel508	IVA/TEZA shift vers ELE/TEZA/IVA en cours d'étude	Diminution des besoins en insuline
Flatt et al. 2023[20]	Longitudinal, cas-témoin, 9 patients traités, 8 contrôles	ND	ELE/TEZA/IVA	Préservation de la fonction β chez les patients sous ELE/TEZA/IVA

Abbréviations: DSM, diabète sur mucoviscidose; ELE, elexacaftor; HbA1c, hémoglobine glyquée; HGPO, épreuve d'hyperglycémie orale provoquée; IVA, ivacaftor; LCG, lecture continue du glucose interstitiel; LUMA, lumacaftor; ND, non disponible ; SI, sensibilité à l'insuline; TEZA, tezacaftor.

(ivacaftor en monothérapie et la triple combinaison ivacaftor, tezacaftor et elexacaftor) soient associés à une amélioration des marqueurs de l'équilibre glycémique (HbA1c, résultats de la LCG, résultats d'HGPO, dose d'insuline quotidienne requise)[16–19]. Cet effet pourrait être lié à une préservation potentielle de la fonction β expliquée par une diminution de l'inflammation de contiguïté du pancréas exocrine vers l'endocrine et éventuellement par une amélioration de la sensibilité à l'insuline, elle-même liée à une meilleure tolérance à l'effort et à une réduction de l'inflammation chronique systémique. Néanmoins, les études analysant la fonction β et la sensibilité de l'insuline affichent des résultats hétérogènes (**Table 1**)[16,17,20,21], possiblement liés à la petite taille des échantillons, et aux design disparates. Il est trop tôt pour affirmer que ces effets feront reculer la prévalence du DSM bien que les analyses des registres américains et britanniques indiquent une diminution de la prévalence du diabète sucré mucoviscidose au cours des toutes dernières années[22].

Parallèlement à ces effets salutaires, à l'inverse, les modulateurs du canal CFTR contribuent à une augmentation de la masse grasse et à une majoration de la prévalence de l'obésité, de l'hypercholestérolémie et de l'hypertension artérielle. Cela nous impose de réajuster notre attitude par rapport à la gestion du risque cardiovasculaire de ces patients[23–26].

CONCLUSION

Malgré ses limites, l'HGPO reste le gold standard en termes de diagnostic du DSM. Des alternatives sont envisagées mais ne la remplaceront pas à court terme. Elles pourraient plus judicieusement être utilisées comme outils de présélection, réduisant ainsi les besoins de recourir à la réalisation d'une HGPO.

L'effet positif des thérapies modulatrices du canal CFTR sur l'homéostasie du glucose chez les patients atteints de mucoviscidose est plus que probable mais l'incertitude persiste quant à son ou ses mécanismes. Le monde de la mucoviscidose a vécu sa révolution mais ce qu'il reste à faire n'en demeure pas moins important. Les défis auxquels les patients et soignants seront confrontés à l'avenir exigeront une étroite collaboration entre les différents acteurs et un réajustement de la façon d'approcher cette pathologie si complexe. ■

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

BIBLIOGRAPHIE :

1. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2021 Annual Data Report Bethesda, Maryland ©2022 Cystic Fibrosis Foundationle.
2. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir Med*. 2016;4(8):e37-e38. doi:10.1016/S2213-2600(16)30188-6
3. Moheet A, Moran A. New Concepts in the Pathogenesis of Cystic Fibrosis–Related Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(6):1503-1509. doi:10.1210/clinem/dgac020
4. Ode KL, Ballman M, Battezzati A, et al. <scp>ISPAD</scp> Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Management of cystic fibrosis–related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1212-1228. doi:10.1111/pedi.13453
5. Lurquin F, Buysschaert M, Preumont V. Advances in cystic fibrosis-related diabetes: Current status and future directions. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. Published online November 2023:102899. doi:10.1016/j.dsx.2023.102899
6. Weiss L, Reix P, Mosnier-Pudar H, et al. Screening strategies for glucose tolerance abnormalities and diabetes in people with cystic fibrosis. *Diabetes Metab*. 2023;49(3):101444. doi:10.1016/j.diabet.2023.101444
7. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2020 Annual Data Report Bethesda, Maryland ©2021 Cystic Fibrosis Foundation.
8. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2019 Annual Data Report Bethesda, Maryland ©2020 Cystic Fibrosis Foundation.
9. Weiss L, Ronsin O, Reynaud Q, et al. Clinical practice versus guidelines for the screening of cystic fibrosis-related diabetes: A French survey from the 47 centers. *J Clin Transl Endocrinol*. 2022;28:100298. doi:10.1016/j.jcte.2022.100298
10. Putman MS, Norris AW, Hull RL, et al. Cystic Fibrosis-Related Diabetes Workshop: Research Priorities Spanning Disease Pathophysiology, Diagnosis, and Outcomes. *Diabetes Care*. 2023;46(6):1112-1123. doi:10.2337/dc23-0380
11. 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):13-18. doi:10.1016/j.jcjd.2018.04.008
12. 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 Res Clin Pract*. 2024;208:111124. doi:10.1016/j.diabres.2024.111124
13. Boudreau V, Reynaud Q, Bonhoure A, Durieu I, Rabasa-Lhoret R. Validation of a Stepwise Approach Using Glycated Hemoglobin Levels to Reduce the Number of Required Oral Glucose Tolerance Tests to Screen for Cystic Fibrosis–Related Diabetes in Adults. *Can J Diabetes*. 2019;43(3):161-162. doi:10.1016/j.jcjd.2018.11.005
14. Toin T, Reynaud Q, Denis A, et al. HOMA indices as screening tests for cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2022;21(1):123-128. doi:10.1016/j.jcf.2021.05.010
15. Mainguy C, Bellon G, Delaup V, et al. Sensitivity and specificity of different methods for cystic fibrosis-related diabetes screening: is the oral glucose tolerance test still the standard? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(1):27-35. doi:10.1515/jpem-2016-0184
16. Steinack C, Ernst M, Beuschlein F, et al. Improved glucose tolerance after initiation of Elexacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Published online January 18, 2023. doi:10.1016/j.jcf.2023.01.004
17. Chan CL, Granados A, Moheet A, et al. Glycemia and β-cell function before and after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in youth and adults with cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol*. 2022;30:100311. doi:10.1016/j.jcte.2022.100311

18. 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. doi:10.1016/j.jcte.2023.100320
19. Scully KJ, Marchetti P, Sawicki GS, et al. The effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2022;21(2):258-263. doi:10.1016/j.jcf.2021.09.001
20. Flatt AJ, Sheikh S, Peleckis AJ, et al. Preservation of β-cell Function in Pancreatic Insufficient Cystic Fibrosis With Highly Effective CFTR Modulator Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;109(1):151-160. doi:10.1210/clinem/dgad443
21. Granados A, Chan CL, Moheet A, Vigers T, Arbeláez AM, Larson Ode K. The impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on body composition in a small cohort of youth with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* Published online March 17, 2023. doi:10.1002/ppul.26388
22. Volkova N, Moy K, Evans J, 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. doi:10.1016/j.jcf.2019.05.015
23. Lonabaugh K, Li G, List R, et al. Real world study on elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor impact on cholesterol levels in adults with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy.* Published online December 24, 2023. doi:10.1002/phar.2903
24. Petersen MC, Begnel L, Wallendorf M, Litvin M. Effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2022;21(2):265-271. doi:10.1016/j.jcf.2021.11.012
25. 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):1024-1026. doi:10.1016/j.jcf.2023.10.002
26. Proud D, Duckers J. Weight a minute: Exploring the effect on weight and body composition after the initiation of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adults with CF. *J Cyst Fibros.* 2023;22(5):847-850. doi:10.1016/j.jcf.2023.06.002
27. Piona C, Mozzillo E, Tosco A, et al. Impact of CFTR Modulators on Beta-Cell Function in Children and Young Adults with Cystic Fibrosis. *J Clin Med.* 2022;11(14). doi:10.3390/jcm11144149
28. Crow H, Bengtson C, Shi X, Graves L, Anabtawi A. CGM patterns in adults with cystic fibrosis-related diabetes before and after elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor therapy. *J Clin Transl Endocrinol.* 2022;30:100307. doi:10.1016/j.jcte.2022.100307
29. Korten I, Kieninger E, Krueger L, et al. Short-Term Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination on Glucose Tolerance in Young People With Cystic Fibrosis-An Observational Pilot Study. *Front Pediatr.* 2022;10:852551. doi:10.3389/fped.2022.852551