

Le diabète de la mucoviscidose : situation actuelle et prise en charge

Cystic fibrosis-related diabetes: Current status and management

L. Kessler, P. Baltzinger

Service d'endocrinologie-diabète-nutrition,
Hôpital Civil,
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg ;
Centre de ressource et de compétence
en mucoviscidose d'Alsace ;
Équipe d'accueil 7293
Stress vasculaire et tissulaire en
transplantation ;
Université de Strasbourg.

Résumé

L'allongement de l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose s'accompagne de l'apparition de nouveaux aspects de la maladie, en particulier d'un diabète, favorisé par la fibrose kystique pancréatique entraînant une destruction anatomique des îlots pancréatiques. Actuellement, le diabète touche un tiers des patients après 20 ans, et la moitié des patients après 30 ans. Le diabète de la mucoviscidose est un facteur majeur de morbi-mortalité à tous les stades de la maladie, et se caractérise par une phase préclinique d'intolérance au glucose particulièrement longue, pouvant atteindre jusqu'à 10 ans. Sa physiopathologie associe une insuffisance de sécrétion d'insuline, une insulino-résistance secondaire à l'infection chronique, et une diminution de la production du GIP et GLP-1. L'insulino-sécrétion dépendante de l'activité du canal chlore (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* [CFTR]) au niveau de la cellule à insuline est diminuée avant la survenue des lésions histologiques pancréatiques. Au stade de diabète, l'obtention d'une normoglycémie par un traitement insulinique débuté très précocement permet de ralentir le déclin de la fonction respiratoire et de l'état nutritionnel. Compte tenu de la phase silencieuse du diabète de la mucoviscidose, le dépistage systématique de celui-ci est recommandé par la réalisation d'une HGPO annuelle à partir de l'âge de 10 ans, ou plus tôt dans les formes sévères, d'autant que l'hyperglycémie est un facteur aggravant de la mucoviscidose. Les nouveaux traitements correcteurs du CFTR ont montré leur efficacité en ralentissant le déclin de la fonction pulmonaire, et pourrait contribuer également à ralentir – ou prévenir – la survenue du diabète.

Mots-clés : Diabète – mucoviscidose – morbi-mortalité – dépistage – déficit insulino-sécrétoire – traitement insulinique.

Summary

*Lengthening of the life expectancy of patients with cystic fibrosis (CF) is accompanied by the emergence of new aspects of the disease, especially diabetes, favored by pancreatic cystic fibrosis resulting in an anatomical destruction of pancreatic islets. Currently, diabetes affects a third of the patients after 20 years, and half after 30 years. Cystic fibrosis-related diabetes is a major factor of morbidity-mortality in all stages of the disease and is characterized by a preclinical phase of glucose intolerance particularly long reaching up to 10 years. Its pathophysiology combines a lack of insulin secretion, an insulin resistance secondary to chronic infection, and a decrease in the production of the GIP and GLP-1. The insulin secretion depending on the channel chlorine (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* [CFTR]) activity at the membrane surface of insulin cell is reduced prior to the occurrence of pancreatic histological lesions. At the stage of diabetes, obtaining a normoglycemia by insulin treatment began very early allows to slow the decline of lung function and nutritional status. Given the silent phase of diabetes, screening it is recommended by the realization of an annual OGTT from 10 years of age, or before in severe forms of CF. New treatments of CF able to*

Correspondance

Laurence Kessler

Service d'endocrinologie-diabète-nutrition
Hôpital Civil
1, place de l'Hôpital
67091 Strasbourg cedex
laurence.kessler@chru-strasbourg.fr

target CFTR showed their efficacy in slowing the decline of lung function, and could also contribute to slow or prevent the onset of diabetes.

Key-words: Related diabetes – cystic fibrosis – morbidity/mortality – screening – insulin secretion deficiency – insulin treatment.

Introduction

- La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies rares. Il s'agit d'une maladie génétique autosomique récessive touchant 1 sur 2 500 naissances, et affectant aujourd'hui plus de 70 000 individus dans le monde. Depuis la mise en évidence de la délétion de la phénylalanine de l'acide aminé en position 508 responsable de la forme la plus fréquente de la mucoviscidose : *delta-F508* homozygote ; plus de 1 000 mutations ont été identifiées. Les mutations sont responsables d'un défaut de production de la protéine transmembranaire CFTR (pour *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) impliquée dans les canaux chlorure. Cette anomalie de la protéine transmembranaire est responsable d'atteintes multiviscérales : pulmonaire, hépatique, pancréatique endocrine/exocrine, et infertilité, principalement.

- Le pronostic de la maladie est dominé par l'atteinte pulmonaire avec une évolution vers l'insuffisance respiratoire terminale. L'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose a considérablement augmenté ces dernières années. Elle atteint actuellement près de 40 ans, du fait du dépistage néonatal systématique de la maladie, de l'intensification de la prise en charge pneumologique au plan kinésithérapique, antibiotique, et de la prise en charge de la dénutrition. L'ensemble de cette prise en charge a largement bénéficié de son organisation en réseaux de soins en Centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM). Du fait de cette augmentation de l'espérance de vie, les patients vont développer progressivement, en plus de l'atteinte pulmonaire, des atteintes extra-pulmonaires : 80 % des patients vont présenter une atteinte pancréatique exocrine, 50 % une atteinte

pancréatique endocrine, et 33 %, une atteinte hépatique. Dans ce contexte, le diabète de la mucoviscidose représente un enjeu majeur de la prise en charge, en raison du nombre croissant de patients concernés et du facteur majeur de morbi-mortalité qu'il représente à tous les stades de la maladie. Il s'agit d'une situation métabolique difficile, qui bénéficie aujourd'hui des nouveaux traitements de la mucoviscidose capables de cibler CFTR, et du développement récent des outils diagnostiques et thérapeutiques en diabétologie.

Épidémiologie du diabète de la mucoviscidose : une maladie qui concerne autant l'enfant que l'adulte

Le Registre français de la mucoviscidose rapporte, en 2014, 6 500 patients atteints de mucoviscidose, avec 50 % de sujets adultes [1]. Trente-huit pour-cent de ces patients adultes présentent un diabète de la mucoviscidose. À l'heure actuelle, le diabète se manifeste avant l'âge de 20 ans chez environ 10 % des patients, alors qu'il affecte un tiers des patients

après 20 ans, et 50 % des patients à 30 ans. Le diabète de la mucoviscidose est caractérisé par une phase préclinique prolongée [2]. Le patient va présenter progressivement des anomalies de la tolérance glucosée, à savoir une intolérance au glucose, suivie d'un diabète sans et avec hyperglycémie à jeun. Les données épidémiologiques récentes rapportent également, du fait du vieillissement de la population, l'apparition de complications dégénératives secondaires au diabète chez 5 % de ces patients [1].

Le diabète de la mucoviscidose : un facteur de morbi-mortalité à tous les stades de la maladie

Les données du Registre anglais de la mucoviscidose rapportent une surmortalité liée au diabète au cours du suivi d'une cohorte de 5 800 patients atteints de mucoviscidose quelle que soit la tranche d'âge. Le diabète représente également un facteur de risque majeur de l'atteinte pulmonaire. En effet, l'existence d'un diabète multiplie d'un facteur 1,8 le risque d'atteinte respiratoire. De la même façon, quelle que soit la tranche d'âge de 10 à 30 ans, l'existence d'un diabète est associée à une moins bonne fonction respiratoire attestée par une chute du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et la capacité vitale, et à une diminution également de l'indice de masse corporelle

Les points essentiels

- Le diabète est un facteur majeur de morbi-mortalité chez les personnes atteintes de mucoviscidose.
- Après l'âge de 20 ans, le diabète concerne un tiers des personnes atteintes de mucoviscidose, et la moitié d'entre elles après l'âge de 30 ans.
- L'anomalie du canal chlore (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* [CFTR]) est impliquée dans le déficit insulino-sécrétoire.
- Le diabète de la mucoviscidose est précédé d'une phase prolongée d'anomalies de la tolérance au glucose.
- Le dépistage du diabète de la mucoviscidose est recommandé dès l'âge de 10 ans par la réalisation d'une HGPO annuelle.
- Le traitement de référence est l'insulinothérapie. Une collaboration étroite avec les diabétologues est indispensable.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5656734>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5656734>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)