



# 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 Stremler<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

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

## Correspondance :

Laurence Kessler, CHU de Strasbourg, service d'endocrinologie-diabète-nutrition, BP421, 67091 Strasbourg cedex, France.  
laurence.kessler@chru-strasbourg.fr

## Screening of glucose tolerance abnormalities and diabetes in people with cystic fibrosis: A French position

## Abréviations

<b>MV</b>	mucoviscidose
<b>DM</b>	diabète de la mucoviscidose
<b>CFTR</b>	<i>cystic fibrosis conductance transmembrane regulator</i>
<b>CFTRm</b>	modulateurs de CFTR
<b>MCG</b>	mesure continue du glucose
<b>TIR</b>	time in range (temps dans la cible)
<b>TAR</b>	<i>time above the range</i> (temps au-dessus de la cible)
<b>TBR</b>	<i>time below the range</i> (temps en dessous de la cible)
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	hémoglobine glyquée
<b>HGPO</b>	hyperglycémie provoquée par voie orale
<b>IGT</b>	intolérance au glucose
<b>IFG</b>	hyperglycémie modérée à jeun
<b>INDET</b>	<i>indeterminate glycemia</i> (anomalie indéterminée de la tolérance au glucose)

## Introduction

Le développement des modulateurs du *cystic fibrosis conductance transmembrane regulator* (CFTR) pour les patients atteints de mucoviscidose (MV) et éligibles à ces traitements, est une véritable révolution thérapeutique. L'effet bénéfique majeur des modulateurs du CFTR (CFTRm) sur la fonction pulmonaire et la diminution des exacerbations pulmonaires devrait avoir un impact considérable sur la qualité de vie et l'espérance de vie des patients. Les données de l'impact des CFTRm sur les anomalies de la tolérance au glucose sont encore très parcelaires. On peut penser que leur utilisation, de plus en plus tôt dans l'histoire de la maladie, va transformer les trajectoires évolutives des patients sur le plan respiratoire, nutritionnel et métabolique. Toutefois, la gestion des anomalies de la tolérance au glucose demeure problématique chez des patients qui vont bénéficier tardivement de ces traitements à l'âge adulte après une longue période d'évolution de la maladie.

L'espérance de vie des patients atteints de MV est actuellement de 51,7 ans selon l'« European Cystic Fibrosis Society Patient Registry » du fait du dépistage systématique de la maladie, de l'avancée des traitements symptomatiques à visée respiratoire, nutritionnelle et digestive [1]. En 2017, des disparités d'espérances de vie selon les pays étaient rapportées dans une cohorte de patient observée sur la période 2009–2013. Elle est supérieure de 10 ans au Canada comparée aux États-Unis, soulignant des différences de prise en charge des patients dans les systèmes de santé et de soins [2]. L'espérance de vie en France sur la période 2015–2019 est de 65 ans [3]. La prise en charge a largement bénéficié de son organisation en réseau de Centres de Ressources et de Compétence de la MV (CRCM) avec 38,3 % d'enfants et 61,7 % d'adultes suivis dans ces structures d'après les données du Registre français de la MV de 2021 [4].

L'allongement de l'espérance de vie des patients atteints de MV s'accompagne de l'émergence de nouvelles comorbidités, notamment du diabète. L'atteinte pancréatique endocrine se caractérise par la survenue précoce d'anomalies de la tolérance au glucose dont l'évolutivité peut progressivement aboutir au diabète. Si la prévalence du diabète chez l'enfant avant 10 ans

reste faible, de l'ordre de 5 %, l'évolution progressive des anomalies de la tolérance au glucose fait que 30 à 40 % des adultes seront diabétiques.

Le diabète représente un enjeu majeur de la prise en charge de ces patients car il est un facteur de morbi-mortalité à tous les stades de la maladie, de l'enfant, peu symptomatique, jusqu'au patient insuffisant respiratoire terminal nécessitant de recourir à la transplantation pulmonaire. Par ailleurs, comme pour les autres types de diabète, ces patients sont susceptibles de développer des complications dégénératives. Les anomalies précoces de la tolérance au glucose observées dès l'enfance, avant le stade de diabète, sont également associées à une évolution péjorative à la fois pulmonaire et nutritionnelle. Cette longue période asymptomatique, justifie un dépistage systématique dont les recommandations de 2010 et 2018 proposent la réalisation d'une HGPO annuelle avec mesure de la glycémie à 2 h dès l'âge de 10 ans, ou plus tôt dans des formes sévères de la maladie [5,6]. Cependant, ces recommandations ne prennent pas en compte les nouveaux profils cliniques de patients atteints de MV, les connaissances physiopathologiques récentes des anomalies de la tolérance au glucose, ainsi que l'émergence des nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques en diabétologie, qui devraient permettre l'identification plus précoce des anomalies de la tolérance au glucose.

Ce référentiel, réalisé à la demande la Société française de la mucoviscidose (SFM), avec la participation de la Société francophone du diabète (SFD) et de la Société française d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique (SFEDP), s'adresse à l'ensemble des professionnels de santé prenant en charge les patients atteints de MV : médecins, infirmiers, diététiciens, kinésithérapeutes, éducateurs sportifs, psychologues... Il résume les connaissances actuelles des mécanismes physiopathologiques des anomalies de la tolérance au glucose dans la MV et fait le point sur les enjeux de son dépistage dans le contexte actuel de nouveaux profils de patients : grossesse, transplantation, traitement par CFTRm. Ce référentiel propose un état des lieux des différentes modalités de dépistage des anomalies de la tolérance au glucose dans la MV : leurs intérêts, leurs limites, leurs modalités pratiques de mise en œuvre. Il a pour but, sur la base des connaissances actuelles, d'identifier les patients à dépister, d'en définir les modalités et de préciser comment ce dépistage peut être organisé dans le parcours-patient enfant comme adulte, afin de répondre à l'enjeu majeur de prise en charge que représente le diabète pour les années à venir.

## Définitions des anomalies de la tolérance au glucose et du diabète

Les anomalies de la tolérance glucidique au cours de la MV constituent un continuum. En effet, les anomalies du métabolisme du glucose sont présentes dès le jeune âge et évolutives tout au long de la vie des patients avec une progression variable selon les patients. Cinq catégories d'anomalies sont décrites :

TABLEAU I

Anomalies de la tolérance au glucose au cours de la mucoviscidose définies selon l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO).

Anomalies de la tolérance au glucose	Glycémie à jeun	Glycémie 2 heures	Glycémie 1 heure
<b>Normale</b>	< 6,1 mmol/L < 110 mg/dL	< 7,8 mmol/L < 140 mg/dL	Sans INDET < 11,1 mmol/L (< 200 mg/dL) Avec INDET ≥ 11,1 mmol/L (≥ 200 mg/dL)
<b>Hyperglycémie modérée à jeun</b>	≥ 6,1 mmol/L et < 7 mmol/L ≥ 110 mg/dL et < 126 mg/dL	< 7,8 mmol/L < 140 mg/dL	
<b>Intolérance au glucose sans hyperglycémie à jeun</b>	< 6,1 mmol/L < 110 mg/dL	≥ 7,8 mmol/L et < 11,1 mmol/L ≥ 140 mg/dL et < 200 mg/dL	
<b>Intolérance au glucose avec hyperglycémie modérée à jeun</b>	≥ 6,1 mmol/L et < 7 mmol/L ≥ 110 mg/dL et < 126 mg/dL	≥ 7,8 mmol/L et < 11,1 mmol/L ≥ 140 mg/dL et < 200 mg/dL	
<b>Diabète sans hyperglycémie modérée à jeun</b>	< 6,1 mmol/L < 110 mg/dL	≥ 11,1 mmol/L ≥ 200 mg/dL	
<b>Diabète avec hyperglycémie à jeun</b>	> 7 mmol/L > 126 mg/dL	≥ 11,1 mmol/L ≥ 200 mg/dL	

INDET : *indeterminate glycemia* - Anomalie indéterminée de la tolérance au glucose.

tolérance normale au glucose (NGT), intolérance au glucose (IGT), hyperglycémie modérée à jeun (IFG), anomalie indéterminée de la tolérance au glucose (INDET), et DM (*tableau I*). Selon les recommandations de l'American Diabetes Association (ADA) de 2010, les critères de diagnostic de diabète sont : glycémie à jeun  $\geq 126$  mg/dL (7,0 mmol/L),  $HbA_{1c} \geq 6,5$  %, syndrome cardinal (polyurie-polydipsie) associé à une glycémie  $> 200$  mg/dL, exacerbations pulmonaires associées à une glycémie à jeun  $> 126$  mg/dL et glycémie post-prandiale (2 h)  $> 200$  mg/dL, alimentation entérale nocturne avec des glycémies répétées  $> 200$  mg/dL [5]. Dans ces situations, il s'agit le plus souvent de diagnostic tardif avec retentissement général nutritionnel et respiratoire.

## Une épidémiologie en pleine évolution

### Incidences des troubles de la régulation glycémique très précoces

Le DM est rare avant la puberté alors que les anomalies de la tolérance glucidique sont beaucoup plus fréquentes, y compris chez de jeunes enfants. Des anomalies de la tolérance glucidique lors de la réalisation d'HGPO ont pu être retrouvées chez 39 % des enfants âgés de 3 mois à 5 ans [7]. En l'absence même de toute anomalie glycémique à l'HGPO, chez les enfants de 2 ans, on constate déjà une réduction de la réponse insulinaire au stimulus glucosé [7]. Chez les adolescents et les adultes bénéficiant d'un dépistage systématique par HGPO, 22 % d'hyperglycémie à jeun (IFG) et 31 % d'intolérance au glucose (IGT) sont retrouvées [8]. Des anomalies encore plus subtiles peuvent être détectées par la mesure continue du glucose (MCG) chez des patients dont l'HGPO est normale [9], notamment des hyperglycémies post-prandiales précoces.

Le suivi longitudinal des résultats de l'HGPO annuelle effectuée dans une population de 1093 patients a montré que l'ensemble des anomalies de la tolérance glucidique sont des facteurs de risque indépendant d'apparition du DM, toutefois, ce sont les patients avec une IGT associée à une IFG qui présentent le risque le plus élevé. Dans une analyse en sous-groupe, les patients présentant un profil indéterminé (INDET) ont, eux aussi, un risque augmenté de développer un DM [10].

### Incidence et prévalence du DM

La prévalence du DM varie selon les études, principalement du fait de politiques de dépistage et de définitions différentes. Les données de prévalence du DM rapportées par des centres appliquant une politique rigoureuse de dépistage montre que la prévalence augmente avec l'âge : 2 % chez les enfants, 19 % chez les adolescents, 40-50 % chez les adultes [11], soit une incidence et une prévalence du diabète multipliées par 3 en comparaison à des centres où le dépistage est moins systématique [12]. Les données du Registre Européen de la Mucoviscidose montrent, qu'en 2015, 0,8 % des moins de 10 ans présentaient un DM ; cette prévalence augmente à 9,7 %, 24,1 % et 32,7 %, respectivement entre 10 et 19 ans, 20 et 29 ans et chez les personnes de plus de 30 ans [13]. Les situations particulières de survenue de DM au cours de la transplantation et de la grossesse seront évoquées plus tard dans ce document.

### Une physiopathologie multifactorielle

La physiopathologie du DM est complexe et multifactorielle. Le DM est plus souvent associé aux mutations sévères de CFTR (classe I à III). Par ailleurs, des études génétiques ont révélé que

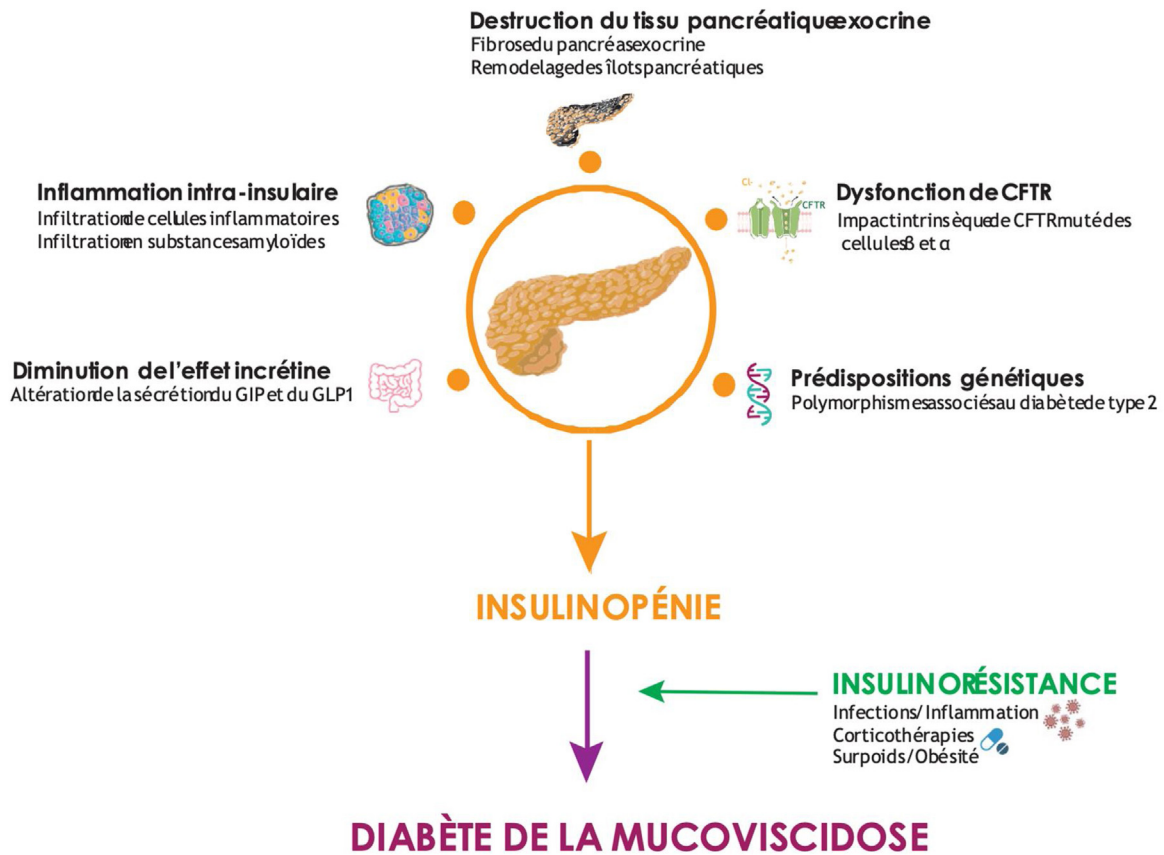


FIGURE 1

**Physiopathologie du diabète de la mucoviscidose**

CFTR : cystic fibrosis conductance transmembrane regulator ; GIP : glucose-dependent insulinotropic polypeptide ; GLP1 : glucagon-like peptide-1.

certain patients atteints de DM partagent un polymorphisme avec le diabète de type 2 (DT2) [14]. Classiquement, la MV conduit à une destruction progressive du tissu pancréatique exocrine avec pour conséquence un remodelage de l'îlot pancréatique. Ce mécanisme est soutenu par l'association quasi-constante de l'insuffisance pancréatique, témoin de l'atteinte pancréatique exocrine, aux anomalies de la tolérance au glucose. Cependant, ce processus de destruction est associé à une réduction modeste des cellules à insuline alors que la fonction  $\beta$ -cellulaire est précocement altérée avec une diminution importante de l'insulinosécrétion présente chez l'enfant [7]. Le déficit insulino-sécrétoire est donc bien au centre de la physiopathologie du DM. Il est la conséquence de l'inflammation intra-insulaire, du défaut intrinsèque de la fonction de CFTR dans les cellules constitutives de l'îlot et cellules canalaire exocrines et de l'action de facteurs extra-pancréatiques (figure 1).

**Inflammation des îlots pancréatiques**

Plusieurs études ont montré que les cytokines pro-inflammatoires libérées dans la MV exercent un effet cytotoxique directe

sur la cellule  $\beta$  et une diminution de l'insulinosécrétion [15]. Une infiltration par des lymphocytes T a été retrouvée au sein d'îlots issus d'autopsies de pancréas d'enfants âgés de moins de 4 ans [16]. Ces données expérimentales font écho aux cas cliniques de mise en évidence de la positivité de marqueurs de l'auto-immunité dirigés contre la cellule  $\beta$  observée chez certains patients présentant un DM [17]. Par ailleurs, les îlots pancréatiques sont capables de libérer des cytokines pro-inflammatoires en réponse au stress contribuant ainsi à l'inflammation de l'îlot. Dans cette ambiance d'inflammation intra-insulaire chronique, une infiltration par de la substance amyloïde des îlots a été décrite dans des modèles animaux de DM, qui concoure à l'aggravation du déficit de l'insulinosécrétion [18].

**Rôle de CFTR dans l'insulinosécrétion et dans les actions paracrines intra-insulaires**

Le modèle de furet nouveau-né invalidé pour le gène *CFTR* rapporte une diminution de la 1<sup>re</sup> phase de l'insulinosécrétion malgré l'absence d'infiltrat inflammatoire du tissu pancréatique exocrine, suggérant l'implication d'autres mécanismes que

l'inflammation intra-insulaire [19]. Le rôle direct de CFTR dans l'insulinosécrétion a été démontré dans plusieurs études expérimentales. Dans des modèles de cultures de cellule  $\beta$ , l'inhibition de la protéine CFTR est associée à une augmentation de l'apoptose cellulaire et à l'altération de l'exocytose des granules d'insuline [20]. Des études récentes ont montré une diminution de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose dans des îlots pancréatiques humains invalidés pour CFTR [21]. Le traitement des cellules  $\beta$  de souris homozygotes pour la mutation Delta F508 par un CFTRm permet de corriger la dépolarisation membranaire et de restaurer l'exocytose des grains d'insuline [20]. Cependant, l'effet direct de la dysfonction de CFTR sur l'insulinosécrétion est probablement modeste, car les transcrits de CFTR ne sont détectables que dans moins de 5 % des cellules  $\beta$  [22]. Par ailleurs, une activation des cellules endothéliales intra-insulaires de l'îlot traitées par un inhibiteur du CFTR a été mise en évidence susceptible secondairement d'altérer la vascularisation de l'îlot et la fonction de la cellule à insuline [23]. Dans le pancréas, l'expression de CFTR est prédominante au niveau des acini pancréatiques exocrines et de l'épithélium canalaire. Les études de différenciation du pancréas exocrine rapportent qu'il existe une différenciation des cellules des canaux pancréatiques exocrines en cellules endocrines [24]. D'autre part, des travaux récents ont démontré l'existence de cellules canalaire à l'intérieur d'îlots pancréatiques humains dans lequel l'expression de CFTR est très nettement supérieure à celle observée dans les cellules endocrines [22].

### Impact des facteurs extra-pancréatiques sur les îlots pancréatiques

Des anomalies de la sécrétion des hormones incrétines, probablement secondaires à un trouble de la vidange gastrique observé dans la MV, ont été rapportées. Ainsi, une diminution de la sécrétion de *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) et de *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) a été rapportée chez les patients atteints de MV. Cela est responsable d'hyperglycémie post-prandiale précoce qu'il est possible de corriger par la prise d'extraits pancréatiques [25].

L'inflammation chronique observée chez les patients atteints de MV, au cours des périodes d'exacerbations respiratoires, mais également à distance de ces événements, est un facteur important d'insulinorésistance, notamment chez les patients insuffisants pancréatiques. En effet, les patients suffisants pancréatiques présentent une sensibilité à l'insuline, notamment hépatique, comparable à des sujets sains [26]. La nécessité d'utiliser des corticoïdes dans certaines situations cliniques (exacerbations, aspergillose bronchopulmonaire allergique) ne fait qu'aggraver ce phénomène d'insulinorésistance. L'insulinorésistance est susceptible d'entraîner un stress de la cellule  $\beta$  et d'aggraver sa dysfonction.

## Les enjeux du dépistage précoce et de la prise en charge des anomalies de la tolérance au glucose

### Morbidité et mortalité

Une meilleure sensibilisation aux enjeux du diagnostic et de la prise en charge précoce du DM est essentielle pour réduire la morbidité, améliorer la fonction pulmonaire et la survie globale des patients. Entre 1998 et 2002, on a constaté une amélioration de la survie dans la population atteinte de DM, mais le risque de décès était encore 9 fois plus élevé chez les patients diabétiques. L'amélioration la plus importante était observée chez les jeunes patients et les hommes. De 2002 à 2008, la mortalité était toujours 3,5 fois plus élevée chez les patients diabétiques et ces données se sont maintenues sur la période 2008 à 2012 [27]. Malgré l'optimisation du dépistage du DM et du traitement par l'insuline, l'écart de survie entre patients diabétiques ou non reste notable.

### Impact sur la fonction respiratoire

Le DM est associé à une accélération du déclin de la fonction pulmonaire et à une augmentation de la fréquence des exacerbations respiratoires [28,29]. Les patients diabétiques, quel que soit leur âge, sont plus à risque d'avoir un VEMS (volume expiratoire maximal en 1 seconde) inférieur à 40 % [13]. La trajectoire du déclin de la fonction pulmonaire s'accélérerait environ 4 ans avant le diagnostic de DM, pendant la période où l'insuffisance insulinique entraîne une tolérance anormale au glucose mais où les critères diagnostiques classiques du diabète ne sont pas encore remplis [13].

### Impact sur l'état nutritionnel et la croissance staturopondérale

Dans les années précédant le DM, un moins bon état nutritionnel (poids et indice de masse corporelle [IMC] plus bas) associé à un ralentissement de la vitesse de croissance chez l'enfant ont été rapportés [30-33]. Au stade de DM, des constats similaires sont rapportés sur l'état nutritionnel et le développement pubertaire chez l'enfant [33-36]. Ainsi, la dégradation de l'état nutritionnel doit être considérée comme un signe d'alerte et justifie de rechercher un DM [37].

### Complications micro- et macrovasculaires

La cause la plus fréquente de décès des personnes atteintes de diabète de type 1 (DT1) et de DT2 est la maladie cardiovasculaire. Cela demeure rare chez les patients atteints de DM, y compris chez les patients de plus de 50 ans. Les raisons à l'origine de cette « cardio-protection » ne sont pas claires, mais on a avancé l'hypothèse qu'elle était due à un morphotype corporel maigre et à des taux de cholestérol exceptionnellement bas [38]. Cette situation pourrait être largement modifiée par l'utilisation des CFTRm et doit inciter à la vigilance.

La prévalence des complications microvasculaires, notamment la rétinopathie, la neuropathie, la néphropathie et la

dysautonomie, semblent aussi fréquentes pour le DM que pour le DT1 et le DT2, mais avec une vitesse de progression et une sévérité moindre dans le cas du DM [38,39]. Les complications surviennent rarement chez les patients atteints de DM avec hyperglycémie à jeun depuis moins de 10 ans. Bien que les patients atteints de DM évoluent rarement vers la cécité ou l'insuffisance rénale, les complications microvasculaires contribuent à l'aggravation de l'état de santé et requièrent un dépistage annuel chez les patients après 5 ans d'évolution du DM [40].

### Grossesse et DM

Le DM est une complication fréquente au cours des grossesses de patientes atteintes de MV. Une femme sur cinq environ deviendra diabétique au cours de sa grossesse, ce qui justifie le dépistage systématique à 6 mois de grossesse, comme cela est le cas pour le diabète gestationnel dans la population générale [41]. L'insulinosensibilité des patientes atteintes de MV enceintes étant moindre, il peut être discuté de réaliser un premier dépistage précoce à 3 mois de grossesse. Le DM au cours de la grossesse expose à un risque de macrosomie fœtale et d'accouchement par césarienne, d'hypoglycémie néonatale et d'hyperbilirubinémie néonatale. Plusieurs études ont évalué l'impact maternel et fœtal du DM associé à la grossesse et rapportent des résultats rassurants à condition d'une prise en charge médicale intensive et rapprochée [42-44]. Cette prise en charge partage les mêmes objectifs que pour les femmes indemnes de MV, en plus du maintien de leur état de santé respiratoire et nutritionnel.

### Transplantation pulmonaire et DM

On peut distinguer deux situations cliniques : celle où le DM précède la transplantation d'organe et qui risque de s'aggraver, et celle du DM qui va apparaître après la transplantation. Avant la transplantation, 29 à 65 % des patients atteints de MV ont été rapportés comme diabétiques [45], alors que 20 à 63 % des personnes non-diabétiques préalablement à la transplantation pulmonaire le deviennent après la transplantation. Plusieurs phénomènes coexistent au cours de cette situation qui concourent à l'apparition d'un DM, tel que le stress accru dû à la chirurgie, mais aussi l'utilisation de médicaments qui majorent l'insulinorésistance et modifient la fonction de la cellule  $\beta$  : corticoïdes, inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, ciclosporine), et inhibiteur de *mammalian Target of Rapamycin* (mTOR) (sirolimus) [46,47].

### Les modulateurs de CFTR (CFTRm)

De petites études ont montré un impact positif sur la sécrétion d'insuline et une amélioration de la tolérance orale au glucose chez des patients traités par ivacaftor et lumacaftor/ivacaftor [48-52]. On dispose actuellement de peu de données sur l'impact du traitement par elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor sur la tolérance au glucose. Les bénéfices potentiels des CFTRm sont multiples : retarder l'apparition du diabète si les CFTRm sont

instaurés précocement dans la vie, améliorer la sécrétion d'insuline et/ou réduire la mortalité associée au DM. Les modulateurs améliorent aussi le poids et l'indice de masse corporelle (IMC) au point d'arriver à une problématique de surpoids, et ils allongent probablement l'espérance de vie. Ces deux facteurs cumulés pourraient favoriser les complications cardiovasculaires et métaboliques et modifier le phénotype du DM en le faisant se rapprocher du tableau clinique de DT2.

## Caractéristiques cliniques des troubles de la régulation glycémique dans la MV

### Troubles glucidiques précoces au cours des formes sévères de MV

La survenue d'un DM chez des nourrissons présentant une forme sévère de MV a été rapportée [53]. Cette situation de diabète précoce demeure exceptionnelle. Par contre, la réalisation d'HGPO chez de très jeunes enfants à l'état clinique peut révéler la précocité des troubles du métabolisme du glucose. Dans un travail réalisé chez 27 enfants, âgés en moyenne de  $2,6 \pm 1,8$  ans, neuf présentaient des troubles glucidiques : deux avec un profil INDET, six avec un profil d'IGT, deux avec un profil de DM. Aucune association n'était retrouvée entre les troubles glucidiques et le sexe, l'IMC, la nature de mutations de CFTR ou l'aire sous la courbe de la quantité d'insuline sécrétée. Dans cette petite cohorte, les troubles glucidiques apparaissaient plus fréquents dans la tranche d'âge de 2 à 5 ans [7]. Le ralentissement statural ou le retard pubertaire sont d'autres signes cliniques annonciateurs d'un DM, signes moins spécifiques et souvent secondaires à un mauvais état nutritionnel chez l'enfant [35]. Les troubles du métabolisme du glucose peuvent être responsables d'une altération du pic de croissance pubertaire avec, pour conséquence, une taille définitive réduite [35]. L'utilisation d'appareil de MCG montre que des anomalies peuvent être identifiées dès l'âge de 1 an, et bien plus fréquemment au-delà de cet âge [54]. On retrouve notamment une plus large variabilité des glycémies et les valeurs maximales mesurées qui sont fortement corrélées au pourcentage de polynucléaires neutrophiles dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire [55].

### Les hypoglycémies dans la MV

En diabétologie générale, un consensus international a défini trois niveaux d'hypoglycémie. Le niveau 1 se situe pour des valeurs comprises entre 70 mg/dL (3,9 mmol/L) et 54 mg/dL (3,0 mmol/L) nécessitant la mise en place des mesures de resucrage pour limiter le risque de progression vers le niveau 2. Le niveau 2 se situe à des valeurs inférieures à 54 mg/dL (identifié spontanément, devant des signes cliniques évocateurs ou sur une MCG, à condition qu'elle dure au moins 20 minutes) et correspond au seuil de neuroglucopénie. Ce seuil nécessite une réaction immédiate. Le niveau 3 définit une hypoglycémie sévère, comme tout épisode accompagné d'une altération des fonctions mentales ou d'anomalie de

l'examen clinique nécessitant une tierce personne pour le resucrage [56].

La prévalence des hypoglycémies dans la MV rapporte des chiffres éminemment variables, allant de 7 à 63 % [57]. Elle ne semble toutefois pas plus élevée que dans la population générale. Chez les patients MV, la réalisation d'HGPO sur 3 heures objective davantage d'hypoglycémies que celle réalisée sur 2 h. La fréquence des hypoglycémies à jeun (valeur < 70 mg/dL) chez des patients atteints de MV était de 14 %, et de 15 % en réaction à l'HGPO (valeur < 50 mg/dL) [58].

Certains auteurs ont émis l'hypothèse que les hypoglycémies réactionnelles observées au décours d'une HGPO étaient prédictives de l'apparition d'un DM, sans que cela ne soit vérifié par la suite [59].

### Penser aux situations de diabète atypiques

Le DM est un diabète aux caractéristiques différentes du DT1 et DT2 (tableau II). Certains éléments sont communs avec le DT1 : âge de survenue jeune, poids normal, déficit insulino-sécrétoire, et avec le DT2 : insulino-résistance. L'acidocétose est rare au

cours du DM du fait de la destruction de cellules à glucagon. Chez certains patients MV, il ne faut pas méconnaître l'existence d'un DT1 lorsque l'insulinosécrétion endogène est d'emblée nulle et, dans ce cas, il faudra rechercher des marqueurs d'auto-immunité [17]. De façon beaucoup plus rare, le diabète Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) pourra être évoqué lorsque de nombreux antécédents familiaux de diabète sont rapportés.

## État des lieux des modalités de dépistage des troubles de la régulation glycémique

### Recommandations du dépistage

Il existe une détérioration progressive de la tolérance au glucose avec des anomalies pouvant longtemps passer inaperçues. Les anomalies les plus précoces sont représentées par des excursions intermittentes de la glycémie post-prandiale avec une glycémie à jeun normale. La plupart des patients sont asymptomatiques. Ce mode de présentation particulier rend nécessaire le développement d'outils de dépistage plus performants. Les recommandations internationales de 2010 [5] et 2018 [6]

TABLEAU II

Caractéristiques du diabète de la mucoviscidose et comparaison aux autres types de diabète.

	Diabète de la mucoviscidose	Diabète de type 1	Diabète de type 2	Diabète MODY
<b>Antécédents familiaux de diabète</b>	Aucun	Parfois	Fréquents	Multiples
<b>Antécédents personnels</b>	Mucoviscidose	Aucun le plus souvent, ou autre maladie auto-immune	Obésité	Aucun
<b>Âge</b>	Adolescents, jeunes adultes (18-25 ans)	Enfants, adolescents, jeunes adultes	Adolescents, adultes	Enfants, adolescents, jeunes adultes
<b>Poids habituel</b>	Normal – dénutrition	Normal	Surpoids – obésité	Normal
<b>Début</b>	Insidieux	Aigu	Insidieux	Insidieux
<b>Mode de découverte</b>	Dépistage, paucisymptomatique	Symptomatique	Découverte fortuite, dépistage, paucisymptomatique ou symptomatique	Dépistage familial, découverte fortuite, paucisymptomatique
<b>Caractéristiques cliniques</b>	Syndrome cardinal <sup>1</sup> , rare déclin de la fonction respiratoire, antibio-dépendance, retard de croissance et de puberté	Syndrome cardinal <sup>1</sup> , acidocétose inaugurale (40 %)	Syndrome cardinal <sup>1</sup> , acidocétose rare, <i>acanthosis nigricans</i>	Syndrome cardinal <sup>1</sup> , acidocétose exceptionnelle
<b>Caractéristiques biologiques</b>	Hyperglycémie à jeun rare, hyperglycémie post-prandiale modérée, cétonurie absente, absence d'acidocétose	Hyperglycémie majeure, cétonurie très fréquente, acidocétose inaugurale (40 %)	Hyperglycémie à jeun et post-prandiale modérée, cétonurie rare, acidocétose rare	Hyperglycémie à jeun et post-prandiale modérée, cétonurie rare, acidocétose exceptionnelle
<b>Dysimmunité (anticorps anti-cellule β)</b>	absent	Présent	Absent	Présent

MODY : Maturity Onset Diabetes of the Young.

<sup>1</sup>Syndrome polyuro-polydipsique et amaigrissement.

proposent de réaliser tous les ans une HGPO avec mesure de la glycémie à 2 heures, dès l'âge de 10 ans (*tableau 1*). Le dépistage peut être proposé pour des enfants âgés de moins de 10 ans dans des situations cliniques de sévérité particulière : atteinte pulmonaire sévère, déclin de la fonction respiratoire, antibio-dépendance, retard de croissance, dénutrition. Dans ces recommandations, l'HbA<sub>1c</sub> n'est pas indiquée comme test de dépistage et la MGG n'est pas mentionnée [5,6].

### Les limites du dépistage avec l'HGPO

La disparité de prévalence du DM dans les différents pays est principalement expliquée par une grande hétérogénéité dans l'application des tests de dépistage. Les difficultés observées en France par rapport à l'HGPO se retrouvent dans d'autres pays. La réalisation de l'HGPO est très parcellaire. On estime ainsi dans les données américaines que cet examen n'est réalisé que chez 53 % des enfants et seulement 24 % des adultes [60]. Les raisons de cette hétérogénéité d'application des recommandations internationales de dépistage sont multiples : manque de reproductibilité, lourdeur de l'examen nécessitant un jeûne de 8 heures et un repos de 2 heures, nécessité d'un état clinique stable en dehors des périodes d'infection ou de prise de corticoïdes. Un questionnaire destiné aux patients sur le dépistage du diabète a été proposé et diffusé début 2022 par l'association « Vaincre la Mucoviscidose ». La plupart des patients expriment des difficultés par rapport à l'HGPO. Seuls 6 % des adultes et 0 % des enfants ont répondu avoir des informations suffisantes vis-à-vis du dépistage du diabète. Il apparaît nécessaire de mieux informer le patient et son entourage sur les modalités de dépistage du DM, et sur sa prise en charge thérapeutique.

### État des lieux des pratiques nationales dans les CRCM

Une enquête nationale sur les pratiques de dépistage du diabète dans les CRCM en France a été réalisée de décembre 2020 à janvier 2021. Les centres français déclarent suivre les recommandations internationales sur le dépistage du DM en proposant, dans 92,3 % des centres, une HGPO annuelle. L'HGPO est le plus souvent proposée à partir de l'âge de 10 ans et avec des dosages aux trois temps : T0, T60 et T120 (minutes). L'HGPO et la MCG sont les deux examens proposés dans la majorité des centres. Le dosage d'HbA<sub>1c</sub> est utilisé pour le dépistage dans la moitié des CRCM, mais le plus souvent en association avec d'autres tests de dépistage. La MCG est un examen très pratiqué dans les CRCM puisqu'il est proposé dans 92,3 % des centres. Il est proposé dans 69,5 % des centres en cas d'IGT ou de DM objectif à l'HGPO. Il est utilisé ponctuellement dans la moitié des centres, et il est proposé de façon annuelle dans 32,7 % des centres. La meilleure acceptabilité des nouveaux dispositifs de MCG en fait un examen de plus en plus pratiqué. Les pratiques des centres sont cependant hétérogènes. Deux principales difficultés ont été rapportées par les centres : la problématique d'approvisionnement des dispositifs, et les difficultés

d'interprétation des MCG en l'absence de normes validées dans la MV. La mauvaise acceptabilité par le patient des tests de dépistage, notamment de l'HGPO, a également été soulignée [61].

## Hyperglycémie provoquée par voie orale, HbA<sub>1c</sub>, glycémie à jeun et post-prandiale

### L'hyperglycémie provoquée orale (HGPO)

L'HGPO sur 2 heures est le test de référence pour le dépistage du DM selon les recommandations actuelles [5] (Niveau de preuve : consensus d'experts). L'HGPO reste le test le plus instructif de la fonction des cellules β en ce qui concerne la sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline en raison de la possibilité de la mesure contemporaine du glucose, du C-peptide et de l'insuline. La mesure des indicateurs *homeostasis model assesment* (HOMA), réalisable au temps 0 (à jeun) de l'HGPO pourrait avoir un intérêt dans le dépistage du DM [62]. L'une des limites de l'HGPO est sa reproductibilité [63]. Elle est aussi influencée par plusieurs facteurs, comme l'activité physique et l'alimentation. Ainsi, la standardisation des modalités de réalisation du test est fondamentale pour assurer la reproductibilité des résultats.

### Modalités de réalisation

L'examen sera pratiqué chez un patient au repos après un jeûne nocturne d'au moins 8 heures. L'alimentation dans les 3 jours qui précèdent le test ne doit pas être limitée et doit comporter au moins 150 g de glucides par jour. Un cathéter intraveineux pour le prélèvement sanguin doit être utilisé pour minimiser le traumatisme et le stress pendant la procédure. Après un prélèvement à jeun, le sujet doit absorber 1,75 g de glucose anhydrique par kilogramme de poids corporel (jusqu'à un maximum de 75 g ou 82,5 g de glucose monohydraté) dans 250 à 300 mL d'eau en moins de 5 minutes. La glycémie est mesurée à jeun et à 2 heures, et éventuellement à 1 heure, après le début du test. Il n'est pas autorisé de fumer pendant le test. En plus de la mesure du glucose, le prélèvement des échantillons pour la mesure de la concentration d'insuline et C-peptide permettra de quantifier la fonction β-cellulaire résiduelle et la sensibilité à l'insuline [64,65].

### Cas particuliers

Même si l'HGPO est le test recommandé pour le dépistage du DM, sa faisabilité chez les enfants de moins de 6 ans est limitée et sa réalisation peut être difficile entre l'âge de 6 et 10 ans [4,66]. Les considérations suivantes spécifiques à l'âge doivent être prises en compte avant l'exécution de l'examen : application locale d'une crème anesthésiante topique (ex. EMLA®) 90 minutes avant le placement du cathéter, éviter l'activité physique intense pendant les 3 jours précédant l'examen et suivre le régime diététique habituel. La reproductibilité du test peut être affectée par plusieurs facteurs en pédiatrie, y compris le régime alimentaire, l'activité physique, et donc, nous suggérons de limiter les facteurs qui peuvent limiter la reproductibilité



de l'HGPO [67]. L'HGPO n'est pas indiquée chez les patients en nutrition entérale nocturne et les patients avec une gastrostomie en raison des anomalies de la motilité intestinale associées au traitement et à l'impossibilité d'effectuer le jeûne recommandé chez les enfants en nutrition entérale nocturne [68].

#### **Place du T60 dans l'analyse clinique**

Une glycémie au temps 1 heure d'une HGPO (T60) > 200 mg/dL est classée comme anomalie indéterminée de la tolérance au glucose (INDET). La signification de ces anomalies n'est pas complètement comprise ce jour. En population générale, l'existence d'INDET est associée à une augmentation du risque de développer ultérieurement un diabète. Ces seuils sont encore plus bas dans les populations pédiatriques (140-200 mg/dL). Un lien existe aussi avec le risque de développement de complication cardiovasculaire [66]. Dans la MV, la présence d'une anomalie de la tolérance glucidique de type INDET s'accompagne d'un risque accru de développer un DM [10]. De plus, ce profil glycémique est associé à une réduction marquée de la fonction pulmonaire qui, dans certaines études, est semblable à celle retrouvée dans un diabète nouvellement diagnostiqué [66,69]. Les facteurs expliquant cette association entre INDET et détérioration de la fonction respiratoire restent mal compris. Il ne semble pas que l'hyperglycémie et le déficit en sécrétion d'insuline qu'elle traduit soit les seuls impliqués.

#### **Interprétation en intégrant les différents temps**

L'analyse des glycémies mesurées toutes les 30 minutes au cours de l'HGPO montre l'existence d'une corrélation entre le pic glycémique (Gmax) et le risque de développer un diabète [65]. Dans cette étude, les résultats de l'HGPO catégorisent les patients en trois niveaux de risque : faible (Gmax < 8 mmol/L), intermédiaire (Gmax 140-200 mg/dL), élevé (Gmax > 200 mg/dL). Ceux avec un Gmax < 140 mg/dL présentent un risque faible de développer le diabète à 10 ans. Dans le groupe à risque élevé, 30 % des patients ont développé un diabète au cours du suivi. Leur risque de développer un diabète est considéré comme 50 fois supérieur à celui du groupe faible risque. Pour les auteurs, les valeurs à 60 (T60) et 90 minutes (T90) de la glycémie de l'HGPO sont plus sensibles pour diagnostiquer les anomalies de la tolérance au glucose que la valeur à 2 heures [70].

#### **Limites de l'HGPO dans le dépistage**

Les critères diagnostiques de l'HGPO reposent sur le risque de complications rétinien des patients DT2. Les seuils définis dans cette population ne sont peut-être pas appropriés pour le diagnostic du DM et des enjeux nutritionnels et respiratoires qui y sont liés. D'autres seuils sont donc peut être à définir. En comparaison avec la population générale, la variabilité du résultat glycémique à 2 heures est 1,5 à 1,8 fois plus importante [71]. Ainsi, sur deux tests consécutifs réalisés à un an d'intervalle, plus de 25 % des patients changent de catégorie de tolérance glucidique [71]. L'HGPO est considérée comme un test complexe

et lourd, aussi bien par les patients que par les professionnels de santé. Bien que l'HGPO soit le test recommandé, ses limites conduisent à proposer des méthodes alternatives de dépistage, plus simples, plus fiables, et mieux adaptées aux spécificités des patients atteints de MV.

#### **L'HbA<sub>1c</sub>**

L'HbA<sub>1c</sub> est un test simple, réalisé lors d'une simple prise de sang et qui est fréquemment mesurée lors des bilans biologiques chez les patients atteints de MV. Dans les dernières années, une meilleure standardisation de la mesure de l'HbA<sub>1c</sub> a conduit à une diminution de la variabilité de la mesure [72], et plusieurs études ont suggéré l'ajout de la mesure de l'HbA<sub>1c</sub> dans les algorithmes de dépistage du DM chez l'enfant [72,73] et l'adulte [72,74-76].

#### **Intérêt de l'HbA<sub>1c</sub> dans la stratégie de dépistage**

Burgess et al. ont étudié de façon prospective 335 adultes atteints de MV et proposé qu'un seuil d'HbA<sub>1c</sub> à 5,8 % avait une sensibilité de 93,8 % et une spécificité de 53 % pour le diagnostic de DM, permettant d'éviter la réalisation d'environ 50 % des HGPO [74]. Boudreau et al. ont étudié 207 adultes mucoviscidiques et trouvé qu'à ce seuil de 5,8 % d'HbA<sub>1c</sub>, la sensibilité n'était que de 68,2 % et la spécificité de 60,5 %, pour le diagnostic de diabète par comparaison à l'HGPO [77]. En réduisant le seuil d'HbA<sub>1c</sub> à 5,5 %, la sensibilité était à 95,5 % et la spécificité à 31,4 % [77]. Deux études récentes ont confirmé qu'à un seuil de 5,5 %, l'HbA<sub>1c</sub> pouvait être un examen utile dans l'algorithme diagnostique du DM de l'adulte. Gilmour et al. ont étudié de façon rétrospective 295 adultes ayant pratiqué une HGPO et une HbA<sub>1c</sub> et montré une sensibilité de 91,8 % et une spécificité de 34,1 %. Par conséquent, ces auteurs ont proposé un algorithme où une mesure annuelle de l'HbA<sub>1c</sub> < 5,5 % témoignait d'une absence de DM, une HbA<sub>1c</sub> ≥ 6,5 % témoignait d'un diabète, et une HbA<sub>1c</sub> entre 5,5 % et 6,4 % nécessitait la réalisation d'une HGPO pour éliminer ou affirmer un DM ou une IGT [75]. Boudreau et al. ont validé cette approche dans une cohorte franco-canadienne indépendante de la précédente chez 345 adultes, permettant de diminuer le nombre d'HGPO nécessaires de 23,5 % [76]. De façon importante, ces données s'appliquent à des cohortes de patients adultes en état stable. Racine et al. ont étudié 256 enfants canadiens et proposé un seuil d'HbA<sub>1c</sub> ≥ 5,8 % pour effectuer des investigations complémentaires à la recherche d'un DM (sensibilité : 90,9 % ; spécificité : 60,7 %) [73].

#### **Limites de l'HbA<sub>1c</sub> dans la stratégie de dépistage**

Dans les études, l'HbA<sub>1c</sub> a toujours une sensibilité et une spécificité très insuffisante pour le diagnostic d'intolérance au glucose, probablement en lien avec la dénutrition des patients qui altère le turnover des globules rouges et rend l'interprétation de l'HbA<sub>1c</sub> difficile dans les valeurs basses [74,75]. Deux études indiquent que le seuil d'HbA<sub>1c</sub> pourrait varier selon les caractéristiques des patients. Schnyder et al. ont étudié une cohorte de

80 patients adultes ayant une atteinte pulmonaire sévère, dont la majorité étaient en évaluation pré-transplantation pulmonaire, et ont conclu que l'HbA<sub>1c</sub> ne permettait pas une évaluation acceptable du risque de diabète dans cette population dénutrie et instable sur le plan respiratoire, même à un seuil de 5,8 % [78]. Un seuil d'HbA<sub>1c</sub> < 5,5 % pourrait permettre de ne pas réaliser une HGPO chez un patient adulte en état stable avec un risque minimal d'ignorer un diabète nécessitant une insulinothérapie sans toutefois pouvoir éliminer une intolérance au glucose. L'intégration de l'HbA<sub>1c</sub> à l'algorithme de dépistage du DM permettrait de limiter de 20 à 50 % le nombre d'HGPO à réaliser chez les patients adultes stables.

### **Glycémie à jeun, surveillance glycémique pré- et post-prandiale**

#### ***Place et limites de la glycémie à jeun dans la stratégie de dépistage***

Le dépistage du diabète dans la population générale repose sur une mesure de la glycémie à jeun veineuse. Elle est considérée comme normale pour des valeurs < 110 mg/dL, une glycémie entre 110 et 126 mg/dL définit une intolérance au glucose, et > 126 mg/dL, un diabète. La glycémie à jeun des patients atteints de MV avec une tolérance au glucose normale est comparable à celle des sujets sains [79]. Elle est significativement plus élevée en présence d'intolérance au glucose ou de DM [80]. Bien que la glycémie à jeun soit une mesure simple à obtenir, son intérêt pour le dépistage des troubles glucosés est limité puisqu'elle reste longtemps normale chez les patients atteints de MV malgré la présence d'anomalies marquées des glycémies post-prandiales [81]. Dans ce contexte, la glycémie à jeun n'est pas recommandée dans le dépistage des anomalies de la tolérance au glucose dans la MV.

#### ***Place et limites de la glycémie post-prandiale dans la stratégie de dépistage***

Les glycémies post-prandiales veineuses sont plus sensibles que la glycémie à jeun pour le dépistage des anomalies de la tolérance au glucose dans la MV, mais sont peu reproductibles en raison de l'absence de standardisation des repas. La réalisation de cycles glycémiques capillaires pré- et post-prandiaux à domicile en condition de vie réelle pourrait être intéressante, mais se heurte à la variabilité des glycémies capillaires et ne sont pas recommandées. La mesure des glycémies au cours du test de repas mixte par sa standardisation est intéressante, mais le test est long et difficile à réaliser en pratique courante, limitant son utilisation de l'évaluation de l'insulinosécrétion [82].

### **La mesure continue du glucose (MCG) ou Holter glycémique**

#### **Définition de la mesure continue du glucose**

La mesure en continue du glucose (MCG) est une méthode ambulatoire d'enregistrement et de surveillance en temps réel

de la concentration du glucose interstitiel étroitement corrélée à la glycémie veineuse, validée en diabétologie générale et dans la MV [83]. La MCG est utilisée en diabétologie comme outil thérapeutique ou diagnostique. Pour le diagnostic, son utilisation est limitée dans le temps et le patient ne doit idéalement pas avoir accès aux valeurs de glucose pendant la période d'enregistrement.

#### **Dispositifs de la mesure continue du glucose à visée diagnostique**




Trois dispositifs de MCG diagnostiques peuvent actuellement être utilisés dans le cadre du dépistage des anomalies de la tolérance glucidique : FreeStyle Libre 2 (Abbott), FreeStyle Libre Pro (Abbott) et Dexcom G6 (DexCom) (*tableau III*). Ces dispositifs permettent de mesurer en continu le glucose interstitiel grâce à un capteur inséré en sous-cutané sans besoin de calibration. La réaction chimique se produisant entre le glucose interstitiel et les enzymes répartis tout le long du capteur va générer un signal électrique qui sera transmis à un émetteur. Les valeurs obtenues peuvent ensuite être téléchargées à la fin de la période de port du système. La MCG devrait idéalement être combinée à un recueil alimentaire et d'activité physique afin de caractériser les excursions glycémiques qu'elle pourrait mettre en évidence. Ses avantages sont un accès à un grand nombre de mesures de glucose, un enregistrement sur une période prolongée incluant plusieurs repas, des données de vie réelle, tout en étant peu contraignant. Ses inconvénients sont sa moins bonne fiabilité dans les valeurs basses et en cas de variabilité glycémique très importante. En 2022, leur utilisation dans le dépistage des anomalies de la tolérance glucidique liées à la MV sera donc toujours réalisée hors Autorisation de mise sur le marché (AMM). Un financement par les structures hospitalières est de plus en plus répandu. Dans l'optique du dépistage, le dispositif FreeStyle Libre Pro (lecteur et capteur FSL ProlQ) permettant de réaliser la MCG à l'aveugle sera privilégié.

#### **Conditions de réalisation**

Les nouveaux dispositifs de MCG sont simples à utiliser et nécessitent un faible temps d'éducation du patient. Ils peuvent être mis en place au CRCM, dans le service de diabétologie ou en hospitalisation de jour ou conventionnelle. Leurs poses sont en général réalisées par une infirmière du CRCM ou du service de diabétologie. Plus rarement, ils peuvent être posés par des infirmières des prestataires de service. Pour être interprétable, la MCG doit comporter au moins 6 jours d'enregistrement. Une période de 10 à 14 jours apparaît optimale. La MCG sera réalisée si possible à distance d'une période d'exacerbation respiratoire. Le patient sera invité à ne pas modifier son alimentation ou son activité physique. Le retrait peut être réalisé par l'équipe soignante qui procédera alors au téléchargement des données. Le retrait du capteur pourra également être réalisé à domicile en prenant soin au préalable d'expliquer au patient comment gérer les composants. À l'issue de leur analyse, une consultation de

TABLEAU III

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

HbA<sub>1c</sub> : hémoglobine glyquée.

restitution des résultats sera organisée en présence du patient et d'un membre de l'équipe pluridisciplinaire du CRCM ou de l'équipe de diabétologie.

### Analyse des courbes et des paramètres de la MCG

L'analyse des courbes de MCG met en évidence très précocement des pics d'hyperglycémie post-prandiale chez les patients insuffisants pancréatiques. Ces pics peuvent être situés entre 140 mg/dL et 200 mg/dL, ou supérieurs à 200 mg/dL. Des hypoglycémies réactionnelles ou non peuvent également être identifiées. En cas de diabète plus évolué, des variations plus importantes de glucose peuvent être retrouvées en pré- et en post-prandial (figure 2). Les objectifs glycémiques dans la MV sont différents de ceux définis dans le DT1 et le DT2. La cible glycémique sera définie dans la MV en fonction du seuil glycémique à partir duquel se produit un impact sur l'état clinique, notamment sur la fonction respiratoire. Le seuil d'hyperglycémie associé au déclin clinique n'est cependant pas clairement établi, mais des répercussions pulmonaires semblent survenir à des niveaux de glycémie inférieurs au seuil de la définition habituelle du diabète, probablement autour de 140 mg/dL (7,8 mmol/L) [6]. Une glycémie supérieure ou égale à 140 mg/dL (7,8 mmol/L) semble prédictive d'une élévation de la concentration de glucose dans les voies aériennes supérieures, elle-même associée à un risque majoré d'acquisition de pathogènes respiratoires, tels que *Pseudomonas aeruginosa*. Des données prospectives manquent pour déterminer si des

concentrations élevées de glucose dans les voies aériennes contribuent à accélérer le déclin de la fonction pulmonaire [84,85]. Le seuil de 140 mg/dL (7,8 mmol/L) est globalement accepté pour définir l'hyperglycémie dans la MV. La cible proposée pour l'interprétation des données de la MCG sera donc l'intervalle glycémique 70-140 mg/dL et diffère donc de celle utilisée chez les patients DT1 ou DT2 (70-180 mg/dL) ou les valeurs sont définies au plan thérapeutique. Après avoir sélectionné une cible glycémique entre 70 et 140 mg/dL, les données à analyser sur la MCG seront les suivantes : taux de glucose moyen, le temps passé (%) au-dessus de la cible de 140 mg/dL (7,8 mmol/L), le nombre de pics de glucose au-dessus de 200 mg/dL (11 mmol/L) et l'aire sous la courbe (AUC) de glucose supérieur à 140 mg/dL (7,8 mmol/L) (tableau IV). Ces paramètres semblent pertinents, car corrélés dans certaines études au déclin clinique.

### MCG et intérêt prédictif pour le diagnostic de l'IGT et du DM

La MCG permet de détecter des pics de glucose chez les patients diabétiques, mais également chez des patients intolérants au glucose et normo-tolérants sur la base de l'HGPO [9,86-88]. Des pics supérieurs à 200 mg/dL à la MCG sont retrouvés dans l'étude de Moreau et al. chez tous les patients diabétiques, mais également chez 52 % des patients intolérants au glucose et chez 36 % des patients normo-tolérants [86]. La pertinence de la présence de pics de glucose supérieurs à 200 mg/dL pour

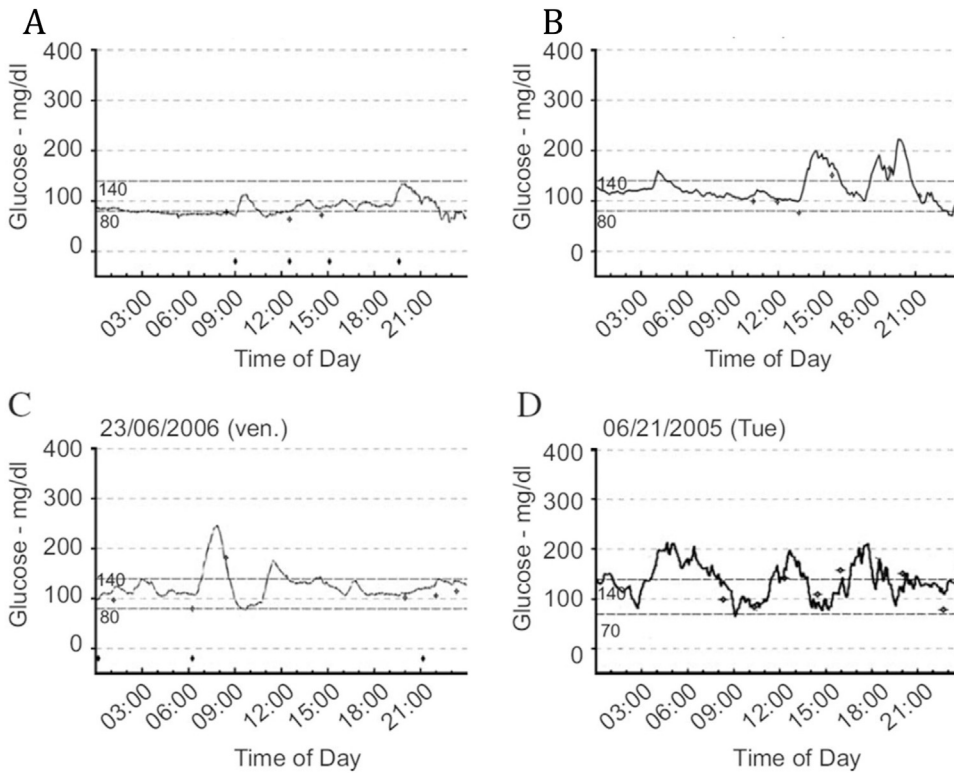


FIGURE 2  
**Mesure continue du glucose (MCG) chez des patients atteints de mucoviscidose : normo-tolérant à l'HGPO (A-B), intolérant au glucose (C), ou avec un diabète nouvellement diagnostiqué (D) (d'après Moreau et al. Horm Metab Res 2008;40:502-6. © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York)**

le diagnostic de diabète a été souligné par plusieurs auteurs [86,87,89]. Elidottir et al. mettent en évidence une corrélation entre le nombre de pics par jour au-dessus de 200 mg/dL à la MCG et les valeurs INDET [90]. Dans l'étude de Taylor-Cousar et al., la présence d'au moins deux pics de glucose supérieurs à 200 mg/dL à la MCG a permis d'identifier les patients à risque de développer un diabète avec la même sensibilité et valeur

prédictive négative que le T60 de l'HGPO [91]. Dans une étude pédiatrique prospective, les pics de glucose supérieurs à 200 mg/dL objectivés à la MCG étaient prédictifs de l'apparition à 2 ans d'un diabète ou d'une intolérance au glucose avec glycémie > 200 mg/dL [87]. L'intérêt du pourcentage de temps passé au-dessus de la cible à la MCG pour le diagnostic de diabète a été souligné. Dans une étude récente réalisée chez des adultes, des seuils de 17,5 % de temps > 140 mg/dL et de 3,4 % de temps > 180 mg/dL présentaient des sensibilités de 87 % et 90 %, respectivement, et des spécificités de 95 %, pour le diagnostic de diabète [89]. Les valeurs moyennes de glucose et d'AUC de glucose sont également augmentées chez les patients diabétiques par rapport aux patients normo- et intolérants au glucose [86]. L'AUC de glucose > 140 mg/dL (7,8 mmol/L) semble également un indicateur métabolique pertinent de l'intolérance au glucose [9,87-89].

### MCG et intérêt prédictif pour l'atteinte respiratoire et nutritionnelle

L'association entre hyperglycémie et fonction respiratoire altérée semble plus aisément mise en évidence avec la MCG qu'avec les critères habituels d'HGPO. Plusieurs études ont fait état d'une corrélation significative entre les valeurs de la MCG et l'état clinique des patients atteints de MV, en termes de VEMS, d'inflammation bronchique et de taux d'exacerbation

TABLEAU IV

**Paramètres d'analyse de la mesure continue du glucose (MCG) au cours de la mucoviscidose (analyse possible si plus de 75 % d'enregistrement sur une période de 1 ou 2 semaines).**

Paramètres d'analyse de la MCG au cours de la mucoviscidose

- Glucose moyen
- Temps passé (%) au-dessus de la cible de 140 mg/dL (7,8 mmol/L)
- Temps passé (%) entre 70 mg/dL (3,8 mmol/L) et 140 mg/dL (7,8 mmol/L)
- Temps passé (%) en dessous de 70 mg/dL (3,8 mmol/L)
- Nombre de pics de glucose au-dessus de 140 mg/dL (7,8 mmol/L)
- Nombre de pics de glucose au-dessus de 200 mg/dL (11,1 mmol/L)
- Aire sous la courbe (AUC) de glucose supérieur à 140 mg/dL (7,8 mmol/L)

respiratoire [30,31,92]. Dans une étude australienne, les anomalies précoces de la tolérance au glucose étaient précédées dans l'année d'une mauvaise prise pondérale et d'un déclin de la fonction respiratoire. Une baisse de la capacité vitale forcée et un déclin du VEMS par rapport à l'année précédente étaient associés au temps supérieur à 140 mg/dL (7,8 mmol/L) à la MCG. Il n'y avait pas d'association avec les pics de glycémie lors de l'HGPO. Un pourcentage supérieur à 4,5 % de temps passé au-dessus de 140 mg/dL (7,8 mmol/L) pourrait distinguer les patients à risque de dégradation de la fonction respiratoire [31]. Dans une cohorte de Strasbourg comprenant des patients atteints de MV âgés d'au moins 10 ans et d'âge moyen de 26 ans, la MCG a révélé des anomalies précoces de la tolérance au glucose avec des pics de glucose supérieurs à 200 mg/dL associées à une fonction respiratoire plus altérée et à une prévalence plus élevée de la colonisation à *P. aeruginosa* [9]. Dans l'étude pédiatrique de Chan et al., une association entre le profil glycémique à la MCG et la fonction pulmonaire a été retrouvée. Les pics de glucose et une plus grande variabilité du glucose observés à la MCG étaient associés à une moins bonne fonction respiratoire [92]. Dans une étude pédiatrique suédoise, le pourcentage du temps de glucose > 140 mg/dL et le nombre de pics par jour > 200 mg/dL à la MCG étaient corrélés aux glycémies aux temps intermédiaires de l'HGPO et associés à une atteinte pulmonaire plus sévère, démontrée à la fois par le VEMS prédit et par les résultats de l'index de clairance pulmonaire (LCI) [90]. Dans l'étude de Scully et al., le taux de glucose moyen, les pics de glucose et le degré de variabilité du glucose à la MCG étaient corrélés à l'état nutritionnel et à la fonction pulmonaire de patients adultes [89]. Les anomalies précoces de la tolérance glucidique objectivées chez l'enfant ne sont cependant pas toujours associées à un état clinique dégradé. Dans l'étude de Franzese et al., les anomalies précoces de la tolérance au glucose objectivées par la MCG n'étaient pas associées à un état clinique plus sévère sur le plan respiratoire et nutritionnel [93]. Dans une autre étude

pédiatrique plus récente, la présence de pics de glucose n'était pas associée à un VEMS et un IMC plus bas [88].

Au total, les données actuelles semblent indiquer un lien entre les données de la MCG, la fonction respiratoire et l'état anabolique du patient. La MCG va donc permettre une meilleure caractérisation de situations cliniques « à risque » pour le patient, dans lesquelles l'hyperglycémie, même intermittente, va aggraver le pronostic. La MCG permettra donc de diagnostiquer des anomalies de la tolérance glucidique pour lesquelles des interventions pourront être discutées.

### Limites de la MCG dans la stratégie de dépistage des anomalies de la tolérance glucidique

La MCG peine à se substituer à l'HGPO pour le diagnostic des troubles de la tolérance glucidique et du diabète en l'absence de normes validées. La majorité des études dont nous disposons sont transversales, et peu d'études longitudinales sur de larges cohortes sont disponibles. Le caractère moins standardisé de la MCG par rapport à l'HGPO la rend moins reproductible dans le temps et plus influençable par les événements intercurrents spécifiques aux patients, mais elle a l'avantage d'analyser un plus grand nombre de données en vie réelle. Une étude récente a mis en évidence que la MCG discriminait difficilement les patients avec ou sans diabète ou intolérance au glucose définie par l'HGPO, mais elle identifie clairement des anomalies de la tolérance au glucose chez les patients à HGPO normale [79]. De nouvelles études sont nécessaires pour préciser les modalités d'utilisation de la MCG dans le cadre du dépistage et pour valider des normes dans la MV.

### Proposition de stratégie de dépistage et parcours du patient

Ce chapitre est une proposition du groupe d'experts qui prend en compte les données de la littérature, les difficultés actuelles de réalisation du dépistage du DM et la place des nouveaux outils de diagnostic, tel que la MCG dont nous disposons actuellement (tableau V).

TABLEAU V

Comparaison des différents tests proposés pour le dépistage des anomalies de la tolérance au glucose dans la mucoviscidose.

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

HbA<sub>1c</sub> : hémoglobine glyquée ; HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale ; MCG : mesure continue du glucose ; ITG : intolérance au glucose.

## Place des différents tests de dépistage et hiérarchisation

Le dépistage des anomalies de la tolérance glucidique est proposé à partir de l'âge de 10 ans et chez l'enfant plus jeune en cas d'atteinte clinique sévère : atteinte pulmonaire sévère, exacerbations respiratoires répétées, déclin rapide de la fonction respiratoire, dénutrition, retard de croissance.

Selon les recommandations de 2010 [5] et 2018 [6], il est proposé de réaliser une HGPO annuelle. Actuellement, il n'est pas possible d'utiliser la MCG comme test de dépistage du DM car les valeurs seuils de MCG pour le dépistage du DM ne sont pas établies. Par contre, la MCG permet de mettre en évidence des anomalies de la tolérance au glucose non identifiées à l'HGPO ou à l'HbA<sub>1c</sub> et pertinentes au plan clinique.

Chez les patients insuffisants pancréatiques, cliniquement stables, à glycémie à jeun normale présentant une intolérance au glucose, un INDET ou un diabète diagnostiqué par l'HGPO, une MCG pourra être proposée. En cas d'anomalies de la tolérance glucidique objectivées sur l'HGPO et sur la MCG, avec des pics de glucose > 200 mg/dL, la surveillance peut être rapprochée, notamment par la réalisation d'une MCG.

Si la réalisation de l'HGPO n'est pas possible (difficultés d'organisation des services et/ou refus du patient), une MCG ou un dosage d'HbA<sub>1c</sub> pourront être proposés selon les habitudes du centre. Le diagnostic de diabète pourra être confirmé si l'HbA<sub>1c</sub> est supérieure ou égale à 6,5 %. Du fait d'une sensibilité et d'une spécificité insuffisante pour le diagnostic d'IGT, une MCG pourra être proposée pour une HbA<sub>1c</sub> < 6,5 % ou, selon les centres, l'HGPO pourra être reproposée (figure 3).

Au stade de DM révélé à l'HGPO, du fait de la variabilité des troubles glucidiques dans la mucoviscidose, il est préconisé de refaire une HGPO l'année suivante.

En cas de DM confirmé, la MCG est utile pour orienter la prise en charge du patient.

## Modalités de dépistage dans des situations cliniques particulières

### ***Patient avec atteinte respiratoire et/ou nutritionnelle sévère et HGPO normale***

Il est proposé de réaliser une MCG chez les patients présentant une atteinte sévère sur le plan respiratoire et/ou nutritionnel pour dépister des anomalies de la tolérance glucidique (pics de glucose) et discuter d'une éventuelle prise en charge spécifique si documentation d'anomalies sur la MCG.

### ***Suffisants versus insuffisants pancréatiques***

En raison de la faible prévalence des anomalies de la tolérance glucidique chez les patients suffisants pancréatiques, un dépistage tous les 2 ans pourrait être proposé chez les patients stables au plan clinique, et tous les ans en cas de dégradation clinique.

### ***Alimentation entérale nocturne***

En cas d'alimentation entérale nocturne, l'intérêt de la MCG est majeur pour dépister des anomalies de la tolérance glucidique nocturnes chez des patients présentant le plus souvent une atteinte sévère qui justifie d'un traitement optimisé.

### ***Exacerbations pulmonaires et corticothérapie prolongée***

En raison de l'insulinorésistance majorée dans le contexte des exacerbations respiratoires et d'une corticothérapie orale prolongée, une surveillance par MCG ou par glycémies capillaires post-prandiales peut être proposée durant ces périodes.

## Dépistage et parcours patient

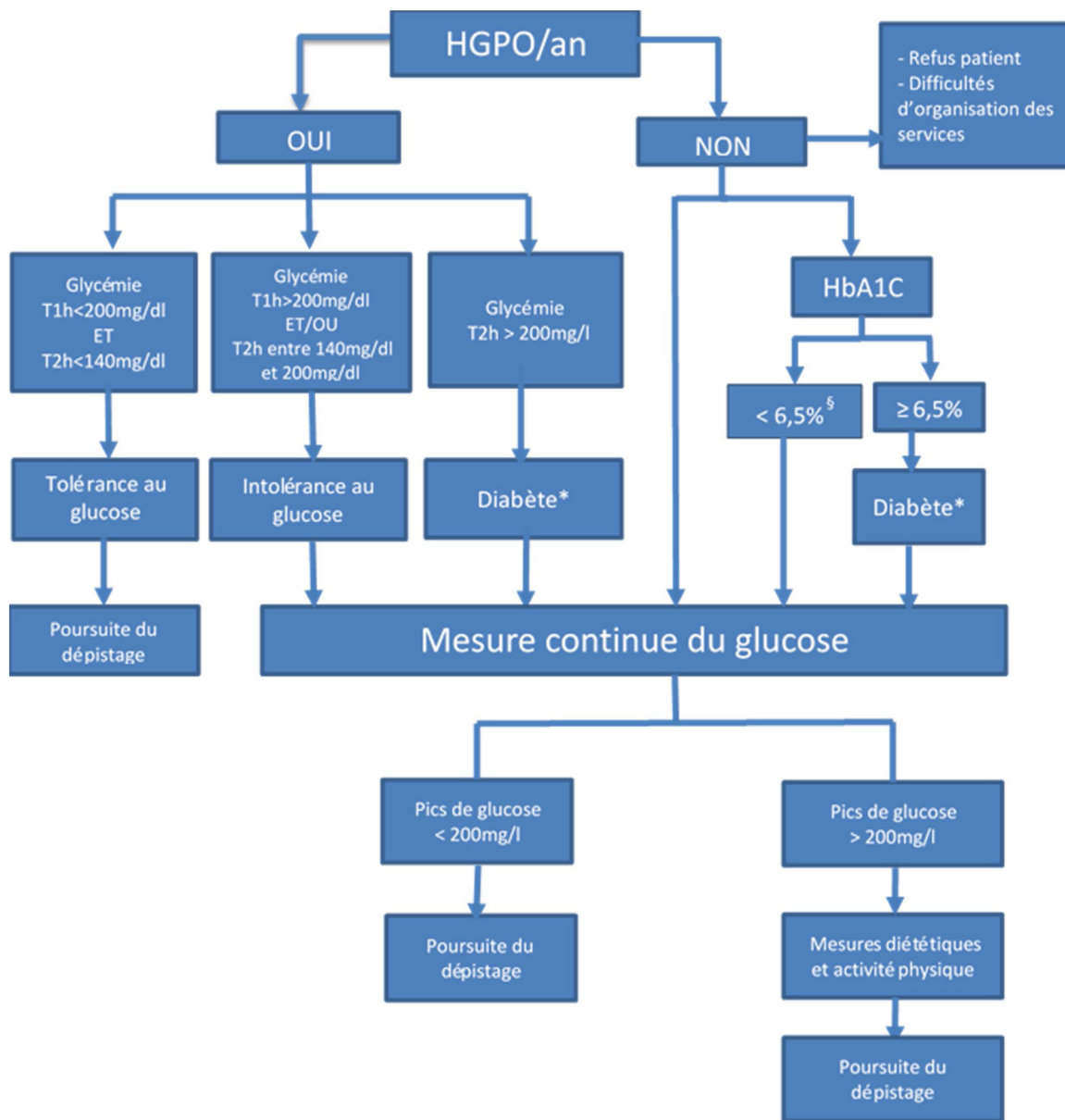
### ***MV et troubles de la régulation glycémique : quand en parler et comment ?***

L'information concernant les anomalies de la tolérance glucidique se fera tout au long du parcours de soin du patient permettant une annonce progressive au fur et à mesure de l'histoire naturelle de la maladie. La chronologie d'apparition des troubles sera souvent lente et variable d'un patient à l'autre. Il y aura d'abord un temps d'information des parents chez les très jeunes enfants, puis différentes phases, notamment à l'âge de démarrage du dépistage, lors de l'apparition des altérations glycémiques et de la surveillance renforcée, et lors de l'annonce du diagnostic de diabète. Tout ce processus d'anticipation et de continuité dans les informations est essentiel pour essayer d'atténuer le traumatisme de l'annonce. Il apparaît important d'informer précocement les patients et leur entourage sur le risque d'apparition des anomalies de la tolérance glucidique, sur les modalités de dépistage et sur le DM et sa prise en charge thérapeutique.

### ***Coordination des équipes de diabétologie et de CRCM dans le cadre du dépistage***

#### **Organisation des équipes**

L'organisation du dépistage des troubles du métabolisme du glucose doit être coordonnée entre équipes de diabétologie et du CRCM afin que le parcours du patient en soit facilité. Le dépistage peut être réalisé indifféremment au sein des deux équipes. Une consultation de diabétologie peut être proposée au stade d'anomalies de la tolérance glucidique. Une étroite collaboration entre le pédiatre ou le pneumologue et le diabétologue apparaît nécessaire au moment de l'interprétation des examens de dépistage pour les décisions thérapeutiques. Une fiche d'accompagnement reprenant des éléments clés de l'histoire de la maladie et de l'histoire récente (perte de poids, exacerbations respiratoires, évolution récente du VEMS, courbe de croissance, traitement par CFTRm) peut s'avérer utile. Les infirmières sont impliquées dans l'information donnée aux patients sur les tests de dépistage du diabète, notamment l'HGPO et la MCG. Selon les centres, ce sont soit les infirmières coordinatrices du CRCM, soit les infirmières de diabétologie, qui posent les capteurs et téléchargent les données. Elles transmettent au patient des informations et des consignes sur le bon



**FIGURE 3**  
**Stratégies de dépistage des anomalies de la tolérance au glucose chez le patient atteint de mucoviscidose à glycémie à jeun normale, insuffisant pancréatique et stable sur le plan respiratoire**

§ Selon les centres, une HGPO pourra être réalisée. \* En cas de diabète nouvellement diagnostiqué faire un test de dépistage l'année qui suit la découverte.

déroulement de la MCG et du relevé alimentaire quand celui-ci est proposé de façon conjointe.

**Rôle du diabétologue au stade de dépistage**

Il est nécessaire que chaque équipe de CRCM ait un diabétologue référent en pédiatrie et dans les services d'adultes. Le diabétologue référent doit être présenté précocement comme faisant partie ou en lien avec l'équipe multidisciplinaire du

CRCM. La rencontre avec le diabétologue peut se faire à différents moments : lors de la 1<sup>re</sup> évaluation par HGPO ou MCG, lors d'altérations glycémiques objectivées par l'HGPO et/ou par la MCG, lors d'une séance collective d'ETP sur le thème des anomalies de la tolérance glucidique, notamment en pédiatrie, lors du transfert dans le CRCM adulte où une consultation avec le diabétologue référent sera proposée.

Des réunions communes CRCM/diabétologie permettent de s'accorder sur les objectifs de chaque équipe : partage d'expériences, accord sur l'organisation et la prise en charge.

### Place de l'éducation thérapeutique pour le patient au stade du dépistage

L'éducation thérapeutique aura ici un rôle clé et doit débiter de façon précoce au stade de dépistage. Il s'agit pour le patient et son entourage de comprendre les anomalies de la tolérance glucidique et les modalités de dépistage. Cette ETP peut être réalisée par l'équipe du CRCM ou l'équipe de diabétologie. Elle ne doit pas être calquée sur l'ETP réalisée dans le DT1 ou le DT2 et doit prendre en compte les spécificités du diabète de la MV. L'altération du contrôle glycémique ne doit pas être présentée comme une complication de la MV, mais comme une évolution naturelle de la maladie, due notamment à la diminution de la sécrétion pancréatique de l'insuline. Ainsi, le suivi des anomalies glycémiques s'intégrera au suivi global de la MV. Les deux fonctions du pancréas, endocrine et exocrine, doivent être expliquées. Ces explications physiologiques doivent être faites tôt, dès que l'on parle de l'insuffisance pancréatique et des extraits pancréatiques. Il faudra s'attacher à bien expliquer que le mode d'alimentation en lui-même n'est pas responsable de l'apparition du diabète. L'importance de la surveillance pour mettre en place des interventions précoces devra aussi être expliquée au patient. La dimension psychologique du patient par rapport au risque de diabète et de son traitement doit être prise en compte.

### Prise en charge des anomalies de la tolérance au glucose révélées par le dépistage du diabète de la MV

Les recommandations de prise en charge thérapeutique des anomalies de la tolérance au glucose dans la MV, préconisent le recours à un traitement insulinaire en présence de diabète [5,6]. Au stade de l'IGT ou de l'INDET, nous ne disposons pas actuellement de recommandations. Toutefois, les données de la littérature sont en faveur de la mise en évidence d'anomalies précoces de la tolérance au glucose à la MCG non révélées par l'HGPO, soit normale, soit au stade d'INDET ou d'IGT et cliniquement pertinente [54,65,79]. Au plan physiopathologique, ces anomalies de la MCG sont corrélées à un défaut précoce de l'insulinosécrétion [94]. Dans la mesure où cette carence insulinaire évolue du stade de l'IGT jusqu'au DM, se pose la question de la prise en charge des anomalies de la tolérance au glucose révélées par le dépistage du diabète de la MV. Ces interventions précoces pourront faire appel aux mesures d'interventions : diététique et activité physique, ainsi qu'aux mesures thérapeutiques.

### Les mesures d'intervention

L'analyse conjointe des courbes de MCG associée au journal alimentaire, permettra en présence de la diététicienne de

réévaluer les connaissances du patient et de son entourage sur son équilibre alimentaire. Il s'agira pour la majorité des patients à IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> de proposer un apport calorique de 1,2 à 1,5 fois la normale sans restriction sur l'apport de graisses ni d'apport de protéines [5,6]. Au plan des hydrates de carbone, l'apport doit être individualisé sur la base des excursions glycémiques observées à la MCG. Pour certains patients, la réduction des sucres rapides en maintenant – voire en augmentant – les sucres lents pour maintenir un apport hypercalorique, permettra de limiter les excursions glycémiques post-prandiales observées très précocement au cours des anomalies de la tolérance au glucose. Les pics post-prandiaux > 200 mg/dL semblent cliniquement pertinents car ils ont été rapportés associés à un déclin respiratoire [9]. L'augmentation des glycémies post-prandiales supérieures à 200 mg/dL peut conduire à une réévaluation des apports glucidiques, sur la base des courbes de MCG en identifiant les repas concernés. Une alimentation riche en fibres, restreint en sucres rapides pris de préférence en fin de repas, et une limitation des grignotages et des boissons sucrées pourront être proposées. Une attention particulière sera portée à la teneur élevée en glucides de certains compléments hypercaloriques consommés par certains patients.

Parallèlement à la prise en charge diététique, il faudra également souligner l'importance de l'activité physique qui diminue la résistance à l'insuline, améliore l'efficacité de l'insuline endogène produite et contribue à un bien être général, à une meilleure reconnaissance de son corps [5,6]. Cette activité physique sera progressive et individuelle, adaptée à l'état respiratoire du patient, nécessitera dans certains cas un réentraînement à l'exercice physique avec l'aide d'un éducateur médico-sportif. Il sera conseillé, de réaliser 150 min par semaine d'activité physique aérobie modérée (jogging, natation...) associées à des exercices de résistances (travail avec poids).

Il est fort probable que la tendance à l'augmentation de l'IMC chez les patients, voire à l'obésité, va conduire à une modification du profil métabolique des patients, notamment du fait de la prévalence augmentée de l'obésité rapportée par certaines cohortes, mais également du fait de la prise de poids observée avec les CFTRm [60,95]. En présence d'un patient en surpoids ou en obésité, la prise en charge diététique devra alors s'attacher à ramener le patient aux objectifs pondéraux et ne pas forcément avoir recours à une alimentation hypercalorique.

### Prise en charge médicamenteuse

Dans la mesure où l'insuline est une hormone anabolisante, un traitement insulinaire au stade des anomalies précoces de la tolérance au glucose, paraît bénéfique chez des patients au catabolisme accéléré [96]. Des études avec de faibles effectifs utilisant un traitement insulinaire au stade de l'IGT, ont montré une amélioration de l'état nutritionnel et respiratoire après



mise en place du traitement insulinaire [97-99]. Dans l'étude de Moran et al., randomisée en trois bras : analogue d'insuline, placebo ou répaglinide chez le patient atteint de MV avec diabète nouvellement diagnostiqué ou IGT, une augmentation de l'IMC est observée après 1 an de traitement uniquement dans le sous-groupe de patients sous insuline avec une IGT [100]. Nous ne disposons pas d'études contrôlées actuellement permettant d'évaluer la mise en place d'un traitement insulinaire, au stade précoce des anomalies de la tolérance au glucose avant l'apparition du diabète, sur le déclin de la fonction respiratoire et nutritionnelle et le ralentissement de la progression du diabète. La mise en route d'un traitement insulinaire au stade précoce des anomalies de la tolérance au glucose visualisées au cours du dépistage, devra prendre en compte l'état général du patient en termes d'évolution pondérale, de déclin de la fonction respiratoire, de la répétition et de l'intervalle entre les cures d'antibiotiques par voie intraveineuse. La découverte d'anomalies à la MCG chez des patients à tolérance au glucose normale ou intolérant au glucose à l'HGPO, pourra dans certains cas faire discuter la mise en route d'un traitement insulinaire lorsqu'il existe un déclin accéléré de l'état pulmonaire, une dénutrition marquée. Différentes situations peuvent se rencontrer :

(i) Découverte d'un diabète à l'HGPO ou patient avec  $HbA_{1c} > 6,5\%$  associé à un déclin accéléré de l'état pulmonaire, une dénutrition marquée, une croissance ralentie et un retard pubertaire : les recommandations préconisent une insulinothérapie [1,2] dont la modalité pourra être établie sur la base des profils glycémiques à la MCG.

(ii) Patients avec HGPO normale ou présentant des anomalies de la tolérance au glucose (INDET, IGT) associés à un déclin accéléré de l'état pulmonaire, une dénutrition marquée, une croissance ralentie et un retard pubertaire : un traitement insulinaire basé sur les excursions de glucose à la MCG pourra être proposé.

Dans les situations (i) et (ii), l'analyse des relevés de MCG permettra d'orienter le schéma insulinaire :

- en cas de valeur de glucose post-prandiale (1 à 2 heures après le début du repas)  $> 200$  mg/dL, non contrôlée par la rééquilibration de l'alimentation, la mise en place d'analogue rapide d'insuline sous-cutanée sous la forme de 1 à 4 UI avant le repas hyperglycémiant concerné pourra être proposée au patient. En cas d'alimentation extrêmement variable, les analogues ultrarapides d'insuline utilisés dans le DT1, pouvant être administrés après le repas, permettra au patient de mieux adapter son traitement sur la base de sa réelle prise alimentaire [101] ;
- en cas de valeur de glucose à jeun ou préprandiale  $> 110$  mg/dL, la mise en place d'une insuline basale type Toujeo® ou Tresiba® à la dose de 0,1 UI/kg/j utilisée en raison de leur faible risque hypoglycémique démontrée dans le DT1 pourra être proposée [102,103]. Chez les patients à valeur de glucose  $< 100$  mg/dL la nuit, ou chez les patients à petites

collations fréquentes durant la journée, les insulines intermédiaires type Lévémir® d'une durée d'action de 12 heures et administrées le matin seront privilégiées pour une dose maximale  $< 20$  UI/jour. Dans tous les cas, il s'agira d'une insulinothérapie à la carte discutée avec le patient. Il sera nécessaire de coupler l'insulinothérapie, soit à une auto-surveillance glycémique ponctuelle, soit à une MCG en fonction du souhait du patient.

Chez les patients parfaitement stables au plan clinique, la découverte au cours du dépistage systématique d'un diabète, d'une anomalie de la tolérance au glucose (INDET, IGT) à l'HGPO pourra être associée une analyse de la MCG en présence de la diététicienne couplée au journal alimentaire afin de mettre en place les mesures d'intervention et limiter les excursions glycémiques. En cas de confirmation du diabète à la 2<sup>e</sup> HGPO annuelle, la mise en route d'une insulinothérapie pourra être discutée au cas par cas en fonction des profils de glucose à la MCG. Quelques études pilotes concernant des petits nombres de patients, ont montré que les CFTRm peuvent améliorer les anomalies précoces de la tolérance au glucose révélées par la MCG [51,104,105]. À ce jour, il n'est pas permis de conclure s'il s'agit d'un effet direct sur la cellule à insuline ou d'un effet indirect en relation avec la réduction du nombre d'infections respiratoires et de l'insulinorésistance.

### Situations particulières

Lors d'une corticothérapie par voie systémique, 30 à 40 % des patients présenteront des hyperglycémies en relation avec la majoration de l'insulinorésistance. De plus, les corticoïdes augmentent l'appétit et donc concourent à majorer la prise des hydrates de carbone. De la même façon, les exacerbations respiratoires par le biais de l'insulinorésistance, entraînent une augmentation transitoire des glycémies. Chez les patients fortement dénutris avec un état pulmonaire précaire, un traitement insulinaire transitoire peut être discuté sur la base de la MCG. Par ailleurs, chez les patients sous alimentation entérale continue nocturne à l'état nutritionnel très altéré, la mise en place d'une insulinothérapie de courte durée sur 12 h, pendant la réalimentation de nuit, pourra également être discutée en cas d'hyperglycémies.

### Conclusion

L'histoire naturelle du DM et l'impact clinique des anomalies de la tolérance au glucose sur la maladie justifient la réalisation d'un dépistage annuel systématique des anomalies de la tolérance au glucose dès l'âge de 10 ans, ou plus tôt dans les formes sévères de la maladie. En complément de l'HGPO, ou lorsque celle-ci ne peut pas être réalisée, la MCG représente une alternative particulièrement intéressante car elle est facile de réalisation, identifie des anomalies glucidiques non révélées à l'HGPO, et permet d'orienter la prise en charge éducative, voire interventionnelle, des patients en fonction de leur état clinique. Dans l'avenir, les traitements par CFTRm débutés de

plus en plus jeune vont très probablement modifier les profils glycémiques et métaboliques des patients, ouvrant la voie à de nouvelles modalités de dépistage.

**Financement** : ce travail n'a bénéficié d'aucun financement.

**Déclaration de liens d'intérêts** : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] McKone EF, Ariti C, Jackson A, European Cystic Fibrosis Society Patient Registry, et al. Survival estimates in European cystic fibrosis patients and the impact of socioeconomic factors: a retrospective registry cohort study. *Eur Respir J* 2021;58:2002288.
- [2] Stephenson AL, Sykes J, Stanojevic S, et al. Survival comparison of patients with cystic fibrosis in Canada and the United States: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2017;166:537-46.
- [3] Coriati A, Ma X, Sykes J, et al. Beyond borders: cystic fibrosis survival between Australia, Canada, France and New Zealand. *Thorax* 2022. doi: 10.1136/thorax-2022-219086 [Online ahead of print].
- [4] Vaincre la Mucoviscidose. Registre français de la mucoviscidose; 2021, [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre\\_francais\\_de\\_la\\_mucoviscidose\\_bilan\\_2021.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_de_la_mucoviscidose_bilan_2021.pdf).
- [5] Moran A, Brunzell C, Cohen RC, CFRD Guidelines Committee, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010;33:2697-708.
- [6] Moran A, Pillay K, Becker D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018;19(Suppl. 27):64-74.
- [7] Yi A, Norris AW, Wang K, et al. Abnormal glucose tolerance in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:974-80.
- [8] Frohnert BI, Ode KL, Moran A, et al. Impaired fasting glucose in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2010;33:2660-4.
- [9] Leclercq A, Gauthier B, Rosner V, et al. Early assessment of glucose abnormalities during continuous glucose monitoring associated with lung function impairment in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2014;13:478-84.
- [10] Schmid K, Fink K, Holl RW, et al. Predictors for future cystic fibrosis-related diabetes by oral glucose tolerance test. *J Cyst Fibros* 2014;13:80-5.
- [11] Moran A, Dunitz J, Nathan B, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care* 2009;32:1626-31.
- [12] Franck Thompson E, Watson D, Benoit CM, et al. The association of pediatric cystic fibrosis-related diabetes screening on clinical outcomes by center: a CF patient registry study. *J Cyst Fibros* 2020;19:316-20.
- [13] Olesen HV, Drevinek P, Gulmans VA, ECFSPR Steering Group, et al. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: prevalence, risk factors and outcome. *J Cyst Fibros* 2020;19:321-7.
- [14] Blackman SM, Commander CW, Watson C, et al. Genetic modifiers of cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes* 2013;62:3627-35.
- [15] Hull RL, Gibson RL, McNamara S, et al. Islet interleukin-1 $\beta$  immunoreactivity is an early feature of cystic fibrosis that may contribute to  $\beta$ -cell failure. *Diabetes Care* 2018;41:823-30.
- [16] Bogdani M, Blackman SM, Ridaura C, et al. Structural abnormalities in islets from very young children with cystic fibrosis may contribute to cystic fibrosis-related diabetes. *Sci Rep* 2017;7:17231.
- [17] Konrad K, Kapellen T, Lilienthal E, Initiative DPV, the Competence Network Diabetes Mellitus, et al. Does  $\beta$ -cell autoimmunity play a role in cystic fibrosis-related diabetes? Analysis based on the German/Austrian Diabetes Patienten Verlaufsdocumentation Registry. *Diabetes Care* 2016;39:1338-44.
- [18] Westwell-Roper C, Dai DL, Soukhatcheva G, et al. IL-1 blockade attenuates islet amyloid polypeptide-induced proinflammatory cytokine release and pancreatic islet graft dysfunction. *J Immunol* 2011;187:2755-65.
- [19] Olivier AK, Yi Y, Sun X, et al. Abnormal endocrine pancreas function at birth in cystic fibrosis ferrets. *J Clin Invest* 2012;122:3755-68.
- [20] Edlund A, Esguerra JL, Wendt A, et al. CFTR and Anoctamin 1 (ANO1) contribute to cAMP amplified exocytosis and insulin secretion in human and murine pancreatic beta-cells. *BMC Med* 2014;12:87.
- [21] Sun X, Yi Y, Xie W, et al. CFTR influences beta cell function and insulin secretion through non-cell autonomous exocrine-derived factors. *Endocrinology* 2017;158:3325-38.
- [22] Hart NJ, Aramandla R, Poffenberger G, et al. Cystic fibrosis-related diabetes is caused by islet loss and inflammation. *JCI Insight* 2018;3:e98240.
- [23] Totani L, Plebani R, Piccoli A, et al. Mechanisms of endothelial cell dysfunction in cystic fibrosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2017;1863:3243-53.
- [24] Kopinke D, Murtaugh LC. Exocrine-to-endocrine differentiation is detectable only prior to birth in the uninjured mouse pancreas. *BMC Dev Biol* 2010;10:38.
- [25] Perano SJ, Couper JJ, Horowitz M, et al. Pancreatic enzyme supplementation improves the incretin hormone response and attenuates postprandial glycemia in adolescents with cystic fibrosis: a randomized crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2486-93.
- [26] Yi Y, Sun X, Gibson-Corley K, et al. A transient metabolic recovery from early life glucose intolerance in cystic fibrosis ferrets occurs during pancreatic remodeling. *Endocrinology* 2016;157:1852-65.
- [27] Lewis C, Blackman SM, Nelson A, et al. Diabetes-related mortality in adults with cystic fibrosis. Role of genotype and sex. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:194-200.
- [28] Koch C, Rainisio M, Madessani U, Investigators of the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis, et al. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:343-50.
- [29] Prentice BJ, Jaffe A, Hameed S, et al. Cystic fibrosis-related diabetes and lung disease: an update. *Eur Resp Rev* 2021;30:200293.
- [30] Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:891-5.
- [31] Hameed S, Morton JR, Jaffé A, et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care* 2010;33:221-6.
- [32] Terliesner N, Vogel M, Steighardt A, et al. Cystic-fibrosis related-diabetes (CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30:815-21.
- [33] Cheung MS, Bridges NA, Prasad SA, et al. Growth in children with cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:1223-5.
- [34] Ararat E, Sonawalla A, Berlinski A, Tas E. Nutritional status between 5-10 years is associated with cystic fibrosis-related diabetes in

- adolescence. *Pediatr Pulmonol* 2021;56:3217–22.
- [35] Bizzarri C, Montemiro E, Pedicelli S, et al. Glucose tolerance affects pubertal growth and final height of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:144–9.
- [36] Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, et al. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr* 2005;146:681–7.
- [37] Moran A, Becker D, Casella SJ, CFRD Consensus Conference Committee, et al. Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review. *Diabetes Care* 2010;33:2677–83.
- [38] Figueroa V, Milla C, Parks EJ, et al. Abnormal lipid concentrations in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2002;75:1005–11.
- [39] Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, et al. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1056–61.
- [40] Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002;287:2563–9.
- [41] Giacobbe LE, Nguyen RH, Aguilera MN, et al. Effect of maternal cystic fibrosis genotype on diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012;120:1394–9.
- [42] Cohen-Cymbberknoh M, Gindi Reiss B, Reiter J, et al. Baseline cystic fibrosis disease severity has an adverse impact on pregnancy and infant outcomes, but does not impact disease progression. *J Cyst Fibros* 2021;20:388–94.
- [43] Reynaud Q, Rousset Jablonski C, Poupon-Bourdy S, Participating Centers of the French Cystic Fibrosis Register, et al. Pregnancy outcome in women with cystic fibrosis and poor pulmonary function. *J Cyst Fibros* 2020;19:80–3.
- [44] Reynaud Q, Poupon-Bourdy S, Rabilloud M, Participating Centers of the French Cystic Fibrosis Register, et al. Pregnancy outcome in women with cystic fibrosis-related diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:1223–7.
- [45] Lynch 3rd JP, Sayah DM, Belperio JA, Weigt SS. Lung transplantation for cystic fibrosis: results, indications, complications, and controversies. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36:299–320.
- [46] Hadjiliadis D, Madill J, Chaparro C, et al. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation before and after lung transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:773–8.
- [47] Sidhaye A, Goldswieg B, Kaminski B, et al. Endocrine complications after solid-organ transplant in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2019;18(Suppl. 2):S111–9.
- [48] Bellin MD, Laguna T, Leschyshyn J, et al. Insulin secretion improves in cystic fibrosis following ivacaftor correction of CFTR: a small pilot study. *Pediatr Diabetes* 2013;14:417–21.
- [49] Bessonova L, Volkova N, Higgins M, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. *Thorax* 2018;73:731–40.
- [50] Moheet A, Beisang D, Zhang L, Investigators of the Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network PROSPECT, et al. Lumacaftor/ivacaftor therapy fails to increase insulin secretion in F508del/F508del CF patients. *J Cyst Fibros* 2021;20:333–8.
- [51] Misgault B, Chatron E, Reynaud Q, et al. Effect of one-year lumacaftor-ivacaftor treatment on glucose tolerance abnormalities in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2020;19:712–6.
- [52] 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;19:68–79.
- [53] Casas L, Berry DR, Logan K, et al. Cystic fibrosis related diabetes in an extremely young patient. *J Cyst Fibros* 2007;6:247–9.
- [54] Prentice BJ, Ooi CY, Verge CF, et al. Glucose abnormalities detected by continuous glucose monitoring are common in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020;19:700–3.
- [55] Prentice BJ, Ooi CY, Strachan RE, et al. Early glucose abnormalities are associated with pulmonary inflammation in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2019;18:869–73.
- [56] International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:155–7.
- [57] Armaghianian N, Brand-Miller JC, Markovic TP, Steinbeck KS. Hypoglycaemia in cystic fibrosis in the absence of diabetes: a systematic review. *J Cyst Fibros* 2016;15:274–84.
- [58] Battezzati A, Battezzati PM, Costantini D, et al. Spontaneous hypoglycemia in patients with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol* 2007;156:369–76.
- [59] Mannik LA, Chang KA, Annon PQ, et al. Prevalence of hypoglycemia during oral glucose tolerance testing in adults with cystic fibrosis and risk of developing cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros* 2018;17:536–41.
- [60] Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2020 – Annual Data Report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry; 2021 [https://www.cff.org/sites/default/files/2021-10/2019-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf].
- [61] 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 [eCollection 2022 Jun].
- [62] Toin T, Reynaud Q, Denis A, et al. HOMA indices as screening tests for cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros* 2022;21:123–8.
- [63] Libman IM, Barinas-Mitchell E, Bartucci A, et al. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in overweight children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4231–7.
- [64] Weiss R, Santoro N, Giannini C, et al. Pre-diabetes in youth – mechanisms and biomarkers. *Lancet Child Adolesc Health* 2017;1:240–8.
- [65] 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;30:27–35.
- [66] Brodsky J, Dougherty S, Makani R, et al. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2011;34:292–5.
- [67] Short KR, Pratt LV, Teague AM. The acute and residual effect of a single exercise session on meal glucose tolerance in sedentary young adults. *J Nutr Metab* 2012;2012:e278678.
- [68] Franken J, Mauritz FA, Stellato RK, et al. The effect of gastrostomy placement on gastric function in children: a prospective cohort study. *J Gastrointest Surg* 2017;21:1105–11.
- [69] Coriati A, Ziai S, Azar M, et al. Characterization of patients with cystic fibrosis presenting an indeterminate glucose tolerance (INDET). *J Cyst Fibros* 2016;15:127–32.
- [70] Bonhoure A, Potter KJ, Colomba J, et al. Peak glucose during an oral glucose test is associated with future diabetes risk in adults with cystic fibrosis. *Diabetologia* 2021;64:1332–41.
- [71] Scheuing N, Holl RW, Dockter G, et al. High variability in oral glucose tolerance among 1128 patients with cystic fibrosis: a multicenter screening study. *PLoS One* 2014;9:e112578.
- [72] Lam GY, Sissons S, Smith MP, et al. How reliable is your HbA1c test? Revisiting the use of HbA1c in cystic fibrosis-related diabetes (CFRD) screening. *J Cyst Fibros* 2019;18:e14–5.
- [73] Racine F, Shohoudi A, Boudreau V, et al. Glycated hemoglobin as a first-line screening test for cystic fibrosis-related diabetes and impaired glucose tolerance in children with cystic fibrosis: a validation study. *Can J Diabetes* 2021;45:768–74.
- [74] Burgess JC, Bridges N, Banya W, et al. HbA1c as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros* 2016;15:251–7.
- [75] Gilmour JA, Sykes J, Etschells 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;43:13-8.
- [76] Boudreau V, Reynaud Q, Bonhoure A, et al. 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;43:161-2.
- [77] Boudreau V, Coriati A, Desjardins K, Rabasa-Lhoret A. Glycated hemoglobin cannot yet be proposed as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros* 2016;15:258-60.
- [78] Schnyder MA, Benden C, Schmid C. HbA<sub>1c</sub>: an effective screening tool for cystic fibrosis related diabetes? *J Cyst Fibros* 2016;15:261-2.
- [79] Chan CL, Pyle L, Vigers T, et al. The relationship between continuous glucose monitoring and OGTT in youth and young adults with cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e548-60.
- [80] Tommerdahl KL, Brinton JT, Vigers T, et al. Delayed glucose peak and elevated 1-hour glucose on the oral glucose tolerance test identify youth with cystic fibrosis with lower oral disposition index. *J Cyst Fibros* 2021;20:339-45.
- [81] Kutney K, Casey T, O'Riordan M. Continuous glucose monitors in CFRD screening: What can they do? *J Cyst Fibros* 2021;20(Suppl. 2):S8-9 [Endocrine/Bone: Abstract 16].
- [82] Sheikh S, Gudipaty L, De Leon DD, et al. Reduced  $\beta$ -cell secretory capacity in pancreatic-insufficient, but not pancreatic-sufficient, cystic fibrosis despite normal glucose tolerance. *Diabetes* 2017;66:134-44.
- [83] Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Validation of interstitial fluid continuous glucose monitoring in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2003;26:1940-1.
- [84] Wood DM, Brennan AL, Philips BJ, Baker EH. Effect of hyperglycaemia on glucose concentration of human nasal secretions. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:527-33.
- [85] Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, et al. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2007;6:101-9.
- [86] Moreau F, Weiller MA, Rosner V, et al. Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis patients according to the glucose tolerance. *Horm Metab Res* 2008;40:502-6.
- [87] Schiaffini R, Brufani C, Russo B, et al. Abnormal glucose tolerance in children with cystic fibrosis: the predictive role of continuous glucose monitoring system. *Eur J Endocrinol* 2010;162:705-10.
- [88] Zorrón Mei Hsia Pu M, Gonçalves AC, Minnicucci WJ, et al. Continuous glucose monitoring to evaluate glycaemic abnormalities in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2018;103:592-6.
- [89] Scully KJ, Sherwood JS, Martin K, et al. Continuous glucose monitoring and HbA<sub>1c</sub> in cystic fibrosis: clinical correlations and implications for CFRD diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e1444-54.
- [90] Elidottir H, Diemer S, Eklund E, Hansen CR. Abnormal glucose tolerance and lung function in children with cystic fibrosis. Comparing oral glucose tolerance test and continuous glucose monitoring. *J Cyst Fibros* 2021;20:779-84.
- [91] Taylor-Cousar JL, Janssen JS, Wilson A, et al. Glucose > 200 mg/dL during continuous glucose monitoring identifies adult patients at risk for development of cystic fibrosis related diabetes. *J Diabetes Res* 2016;2016:1527932.
- [92] Chan CL, Vigers T, Pyle L. Continuous glucose monitoring abnormalities in cystic fibrosis youth correlate with pulmonary function decline. *J Cyst Fibros* 2018;17:783-90.
- [93] Franzese A, Valerio G, Buono P, et al. Continuous glucose monitoring system in the screening of early glucose derangements in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:109-16.
- [94] Hameed S, Jaffé A, Verge CF. Advances in the detection and management of cystic fibrosis related diabetes. *Curr Opin Pediatr* 2015;27:525-33.
- [95] Petersen MC, Begnel L, Wallendorf M, Litvin M. Effect of elexacafator-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022;21:265-71.
- [96] Granados A, Chan CL, Ode KL, et al. Cystic fibrosis related diabetes: pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros* 2019;18(Suppl. 2):S3-9.
- [97] Hameed S, Morton JR, Field PI, et al. Once daily insulin detemir in cystic fibrosis with insulin deficiency. *Arch Dis Child* 2012;97:464-7.
- [98] Mozzillo E, Franzese A, Valerio G, et al. One year glargine treatment can improve the course of lung disease in children and adolescents with cystic fibrosis and early glucose derangements. *Pediatr Diabetes* 2009;10:162-7.
- [99] Frost F, Dyce P, Nazareth D, et al. Continuous glucose monitoring guided insulin therapy is associated with improved clinical outcomes in cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros* 2018;17:798-803.
- [100] Moran A, Pekow P, Grover P, Cystic Fibrosis Related Diabetes Therapy Study Group, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes Care* 2009;32:1783-8.
- [101] Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). *Diabetes Care* 2017;40:943-50.
- [102] Heller S, Buse J, Fisher M, BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:1489-97.
- [103] Martin, Zhou Y, Takagi T, Tian YS. Safety, efficacy, and cost-effectiveness of insulin degludec U100 versus insulin glargine U300 in adults with type 1 diabetes: a systematic review and indirect treatment comparison. *Int J Clin Pharm* 2022;44:587-98.
- [104] Korten I, Kieninger E, Krueger L, et al. Short-term effects of elexacafator/tezacaftor/ivacaftor combination on glucose tolerance in young people with cystic fibrosis – An observational pilot study. *Front Pediatr* 2022;10:852551 [eCollection 2022].
- [105] Scully KJ, Marchetti P, Sawicki GS, et al. The effect of elexacafator/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022;21:258-63.