

Recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD pour la pratique clinique

Prise en charge du diabète lié à la mucoviscidose chez l'enfant et l'adolescent

Ode KL¹ | Ballman M² | Battezzati A³ | Brennan A⁴ | Chan CL⁵ |
Hameed S⁶ | Ismail H⁷ | Kelly A^{8,9} | Moran AM¹⁰ |
Rabasa-Lhoret, R¹¹ | Saxby NA,¹² | Craig ME^{13,14}

¹University of Iowa Stead Family Children's Hospital, University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA

²University Medicine Rostock, Rostock, Mecklenburg-Vorpommern, Germany

³International Center for the Assessment of Nutritional Status, DeFENS, University of Milan, Milan Italy

⁴Manchester Adult Cystic Fibrosis Centre, Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester, UK

⁵University of Colorado Anschutz Medical Campus, Children's Hospital Colorado, Aurora, CO, USA

⁶Sydney Children's Hospital, Randwick and Royal North Shore Hospital, St. Leonards, New South Wales, Australia; University of New South Wales and University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

⁷Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA

⁸Department of Pediatrics, The University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

⁹Division of Endocrinology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA

¹⁰Pediatrics, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA

¹¹Montreal Clinical Research institute, Montreal, Qc, Canada

¹²Women's and Children's Services, Royal Hobart Hospital, Hobart, Tasmania, Australia

¹³The Children's Hospital at Westmead, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

¹⁴School of Women's and Children's Health, University of NSW, Sydney, New South Wales, Australia

Auteur correspondant : Katie Larson Ode, MD, Professor, Pediatric Endocrinology & Diabetes, University of Iowa Stead Family Children's Hospital, 200 Hawkins Dr, BT 2022, Iowa City, Iowa 52242 USA, katie-larsonode@uiowa.edu

Mots clés : diabète lié à la mucoviscidose, enfants, adolescents, thérapie haute efficacité, modulateurs de CFTR

1. NOUVEAUTÉS OU DIFFÉRENCES

- Pour certains patients atteints de mucoviscidose, une ère nouvelle s'ouvre, qui pourrait transformer leur vie. Pour d'autres en revanche, les disparités existantes n'ont fait que s'accroître. La vie des personnes atteintes de mucoviscidose a été profondément transformée par l'arrivée des traitements modulateurs de CFTR (*CF transmembrane conductance regulator*) de haute efficacité (HEMT, *High Efficacy Modulator Therapy*) (trithérapie combinant elxacaftor, tezacaftor et ivacaftor ou ivacaftor en monothérapie pour certaines mutations spécifiques du gène *CFTR*), petits composés moléculaires qui corrigent directement le défaut de base du canal CFTR pour restaurer sa fonction.
- Les nouvelles technologies destinées à la prise en charge du diabète, notamment les pompes à insuline avancées et la surveillance du

glucose en continu (SGC), ont connu des améliorations très nettes depuis les recommandations de l'ISPAD de 2018 et continuent d'améliorer les soins des personnes atteintes de diabète lié à la mucoviscidose (CFRD, *cystic fibrosis-related diabetes*).

- Les recommandations mises à jour préconisent le recours à des thérapies par pompe à insuline et par SGC, selon les cas, et présentent l'état actuel des connaissances sur les effets des thérapies HEMT sur le CFRD.
- Les sections relatives au dépistage et à la thérapie ont été révisées et complétées, et de nouvelles sections abordant l'hypoglycémie et la qualité de vie liée à la santé (HR-QoL) ont été ajoutées.

Il est à déplorer que ces agents et technologies qui changent complètement le pronostic et le paradigme de cette maladie, s'ils sauvent de nombreuses vies, creusent de manière dramatique les disparités qui touchent déjà les personnes atteintes de mucoviscidose.

Il est probable que ces disparités deviennent une caractéristique déterminante de l'avenir de la prise en charge des personnes atteintes de mucoviscidose et de CFRD, du fait des thérapies HEMT (dont le coût avoisine les 200 000 USD par an) et des technologies avancées de pompe à insuline et de SGC. Les personnes non originaires d'Europe du Nord ont une plus grande probabilité d'appartenir à des groupes qui ne répondent pas à la thérapie HEMT, et moins de chances d'avoir accès à des technologies avancées de prise en charge du diabète, même à revenu équivalent, ce qui crée une double disparité aggravée.

2. RÉSUMÉ ET RECOMMANDATIONS

2.1 Contexte et physiopathologie

- Le CFRD, plus fréquente comorbidité non pulmonaire de la mucoviscidose, accroît la mortalité. **B**
- La physiopathologie du CFRD est unique et complexe, mais elle repose essentiellement sur la carence en insuline et diffère de celle du diabète de type 1 (DT1) et de type 2 (DT2). **A**
- La cause de la carence en insuline dans la mucoviscidose est multifactorielle et encore mal comprise, mais la dégradation et le dysfonctionnement du pancréas exocrine, l'inflammation, la prédisposition génétique et l'état nutritionnel contribuent au dysfonctionnement des cellules β . **B**
- Le CFRD est souvent silencieux et le déclin clinique peut débuter avant que le diabète ne soit diagnostiqué. **C**
- Peu de personnes atteintes de mucoviscidose ont une tolérance au glucose complètement normale (TNG) et même lorsque les mesures de glycémie à jeun et à deux heures d'une épreuve HGPO sont normales, une hyperglycémie postprandiale intermittente variable peut souvent être détectée par la SGC. **B**
- Un CFRD précoce est généralement asymptomatique et caractérisé par une glycémie à jeun normale. La glycémie peut varier dans le temps en fonction de l'état de santé et du traitement médical, mais elle a tendance à s'aggraver avec l'âge. **B**
- Les thérapies HEMT n'entraînent pas la guérison instantanée d'un CFRD établi, mais des données supplémentaires sont nécessaires pour déterminer leurs effets sur le long terme. **C**

2.2 Hypoglycémie

- L'hypoglycémie est courante dans la mucoviscidose et peut se produire même en l'absence de CFRD ou d'insulinothérapie. **B**
- Une hypoglycémie post-HGPO est fréquente. **B**
- Il est souhaitable de rechercher une hypoglycémie chez les personnes atteintes de mucoviscidose, et de leur recommander de manger après une épreuve HGPO. **E**

2.3 Diagnostic

- Le diagnostic de CFRD est établi sur la base des critères de l'ADA (*American Diabetes Association*) lors d'une période de référence où l'état de santé est stable. **E**
 - Glycémie à deux heures lors d'une HGPO $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl)

- Glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl)
 - Une glycémie à jeun $\leq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) n'écarte pas le diagnostic de diabète dans la mucoviscidose
- HbA1C ≥ 48 mmol/mol (6,5 %)
 - Une HbA1c < 48 mmol/mol (6,5 %) n'écarte pas le diagnostic de diabète dans la mucoviscidose
- Glycémie aléatoire $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) avec symptômes classiques de diabète
- L'apparition du CFRD est définie comme la date à laquelle une personne atteinte de mucoviscidose remplit pour la première fois les critères du CFRD, même si la tolérance au glucose s'améliore par la suite. **E**
- Le diagnostic de diabète peut être établi lors d'une maladie aiguë (antibiothérapie par intraveineuse/corticothérapie systémique) si une glycémie à jeun ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl) ou une glycémie postprandiale à deux heures $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) persiste plus de 48 heures. **E**
- Le diagnostic de diabète peut être établi chez une personne sous alimentation entérale nocturne lorsque les mesures de glycémie effectuées au milieu ou après la fin du cycle de nutrition sont $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) lors de deux jours distincts. **E**

2.4 Dépistage

- L'utilisation de l'HbA1c comme test de dépistage du CFRD n'est pas recommandée en raison de sa faible sensibilité. **C**
- Le dépistage du CFRD doit être effectué par une HGPO à deux heures avec 75 g de glucose (1,75 g/kg). **B**
- L'HGPO annuelle doit débuter au moins à l'âge de 10 ans. **B**
- La glycémie doit être mesurée au moins à jeun et à deux heures lors d'une HGPO. **B**
- On peut envisager d'utiliser une mesure de glycémie à une heure lors d'une HGPO, mais les données probantes actuellement disponibles sont insuffisantes pour recommander cette méthode. **C**
- Les personnes atteintes de mucoviscidose dont la fonction pancréatique est normale ont un risque réduit de CFRD par rapport à celles qui présentent une insuffisance pancréatique, mais ce risque demeure plus élevé que dans la population générale. Les personnes ayant une TNG peuvent subir un dépistage par HGPO tous les trois à cinq ans si l'équipe soignante l'estime utile. **B**
- Les données disponibles à ce jour ne permettent pas de recommander d'autres formes de dépistage. **E**
- La glycémie à jeun n'est pas recommandée pour le dépistage du CFRD en raison de sa faible sensibilité. **B**
- Un dépistage du diabète gestationnel est recommandé entre 12 et 16 semaines et entre 24 et 28 semaines de gestation chez les femmes enceintes ne présentant pas de CFRD connu, au moyen d'une HGPO à deux heures avec 75 g de glucose et de mesures de la glycémie à 0, 1 et 2 heures. **E**
- Le dépistage du CFRD après la grossesse par une HGPO à deux heures avec 75 g de glucose est recommandé 6 à 12 semaines après la fin de la grossesse chez les femmes dont le diabète a été diagnostiqué pendant la grossesse.
- Les personnes atteintes de mucoviscidose qui présentent des

exacerbations pulmonaires nécessitant une antibiothérapie par intraveineuse ou une corticothérapie doivent être dépistées par des tests de glycémie à jeun et deux heures après le repas pendant 48 heures. **E**

- Pour les personnes atteintes de mucoviscidose sous alimentation entérale, il est conseillé d'effectuer le dépistage en mesurant la glycémie au milieu du cycle de nutrition et immédiatement après à l'instauration de ce mode d'alimentation. Une glycémie élevée détectée par autosurveillance glycémique (ASG) ou par SGC doit être confirmée par un laboratoire certifié. **E**
- Les personnes atteintes de mucoviscidose sans diabète qui bénéficient d'une greffe d'organe doivent être dépistées avant l'intervention par une HGPO à deux heures avec 75 g de glucose si elles n'ont pas subi de dépistage du CFRD dans les six derniers mois. La glycémie doit être étroitement surveillée dans la période périopératoire et jusqu'à la sortie de l'hôpital. **E**
- Une recherche d'auto-anticorps anti- β -lots doit être effectuée dans les cas suivants : diagnostic de CFRD < 10 ans, présentation en état d'acidocétose diabétique (ACD), antécédents d'auto-immunité chez un parent au premier degré ou antécédents personnels d'autre maladie auto-immune. **E**
- Les données disponibles à ce jour ne permettent pas de recommander l'utilisation de la SGC ou d'autres formes de dépistage pour remplacer l'HGPO, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires. **C**
- Il existe toujours des freins à l'utilisation généralisée de l'HGPO et des recherches complémentaires visant à améliorer le dépistage du CFRD sont requises. **B**
- Les preuves disponibles à ce jour sont insuffisantes pour modifier le dépistage du CFRD en fonction de l'utilisation d'une thérapie de haute efficacité par modulateurs de CFTR. **E**

2.5 Grossesse

- Le diagnostic de diabète gestationnel (DG) doit être établi sur la base des recommandations de l'International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group. Les présentes recommandations doivent être utilisées jusqu'à la publication des recommandations mises à jour, prévue pour 2022. Le diagnostic s'appuie sur la glycémie à 0, 1 et 2 heures lors d'une HGPO avec 75 g de glucose si l'un quelconque des critères suivants est vérifié : **E**
 - Glycémie à jeun $\geq 5,1$ mmol/l (92 mg/dl)
 - Glycémie à 1 heure $\geq 10,0$ mmol/l (180 mg/dl)
 - Glycémie à 2 heures $\geq 8,5$ mmol/l (153 mg/dl)
- Les femmes atteintes de mucoviscidose qui présentent un DG mais n'ont pas de CFRD préexistant ne sont pas considérées comme atteintes de CFRD, mais doivent être dépistées pour le confirmer dans les 6 à 12 semaines suivant la fin de la grossesse. **E**

2.6 Traitement

- Les personnes atteintes de CFRD doivent, dans l'idéal, être vues tous les trimestres par une équipe pluridisciplinaire spécialisée dans le diabète et la mucoviscidose. **E**
- Les personnes atteintes de CFRD doivent recevoir une éducation

à l'autogestion du diabète dans le cadre de programmes éducatifs conformes aux normes nationales. **E**

- Les personnes atteintes de CFRD doivent être traitées par insulinothérapie. **B**
- Une insulinothérapie par pompe doit être envisagée pour les personnes atteintes de CFRD qui ont besoin d'une insulinothérapie intensive, lorsque ce traitement est accessible et approprié, y compris dans les thérapies en boucle semi-fermée. **C**
- Dans certains cas (p. ex. refus de l'insulinothérapie chez des personnes asymptomatiques diagnostiquées lors d'un dépistage annuel mais ne présentant pas d'hyperglycémie à jeun), un traitement par antidiabétiques oraux peut être tenté, sous étroite observation. **C**
 - D'autres antidiabétiques oraux comme la metformine, la sitagliptine ou l'empagliflozine sont utilisés chez des patients particuliers ou dans des centres individuels de prise en charge de la mucoviscidose. Cependant, les informations disponibles sont encore insuffisantes pour recommander l'utilisation d'antidiabétiques dans la mucoviscidose. Des recherches complémentaires sont nécessaires et en cours. **E**
- Les personnes atteintes de CFRD sous insulinothérapie doivent effectuer une ASG au moins quatre fois par jour. Une surveillance plus fréquente est souvent nécessaire. **E**
- L'utilisation de la SGC par les personnes atteintes de CFRD sous insulinothérapie ou antihyperglycémiants est souhaitable et peut servir d'alternative à l'ASG. **B**
- Les personnes atteintes de CFRD doivent s'efforcer d'atteindre les objectifs de glycémie et de temps passé dans la cible avec la SGC, conformément aux recommandations émises par l'ADA pour tous les patients diabétiques. Des objectifs plus ou moins stricts peuvent être indiqués au début de la maladie ou en cas d'épisodes majeurs ou répétés d'hypoglycémie ; la personnalisation est importante. **E**
- Le taux d'HbA1c utilisé comme valeur de glycémie moyenne doit être mesuré tous les trimestres chez les personnes atteintes de CFRD, afin d'orienter les décisions relatives à l'insulinothérapie. **E**
 - Pour la plupart des personnes atteintes de CFRD, l'objectif thérapeutique est une HbA1c ≤ 7 % (53 mmol/mol) pour réduire le risque de complications microvasculaires, en gardant à l'esprit que des objectifs moins stricts peuvent être indiqués pour les personnes atteintes de mucoviscidose qui présentent des épisodes majeurs ou répétés d'hypoglycémie, et que la personnalisation du traitement est importante. **C**
- Le traitement médical nutritionnel est essentiel à la prise en charge du CFRD, comme dans toutes les formes de diabète, mais doit appliquer les directives alimentaires de la mucoviscidose, en les personnalisant selon les objectifs de poids ou d'IMC de chaque patient. **E**
- Les recommandations fondées sur des preuves pour la prise en charge nutritionnelle de toutes les personnes atteintes de mucoviscidose s'appliquent aux personnes atteintes de CFRD. **E**
- La prise en charge nutritionnelle du diabète seule, sans traitement médical, n'est pas recommandée. **E**
- Il doit être conseillé aux personnes atteintes de CFRD de pratiquer

au moins 150 minutes par semaine d'activité physique aérobie modérée. **E**

2.7 Complications

- Une éducation relative aux symptômes, à la prévention et au traitement de l'hypoglycémie est recommandée pour toutes les personnes atteintes de mucoviscidose et pour leurs aidants. **E**
- Les personnes atteintes de CFRD sous insuline ou hypoglycémiantes oraux et leurs aidants doivent recevoir une éducation appropriée, notamment sur le traitement par glucagon. **E**
- Les personnes atteintes de CFRD doivent faire surveiller leur tension artérielle à chaque consultation, conformément aux recommandations de l'ADA. En cas d'anomalie, la tension doit être mesurée à nouveau lors d'une autre consultation. **E**
- Le CFRD est à l'origine de complications microvasculaires du diabète telles que rétinopathie, néphropathie ou neuropathie. **B**
- Un dépistage annuel des complications microvasculaires du diabète est recommandé à partir de cinq ans suivant le diagnostic ou, si la date du diagnostic n'est pas connue, à l'apparition de l'hyperglycémie à jeun. **E**
- Les personnes atteintes de CFRD présentant une hypertension ou des complications microvasculaires doivent recevoir le traitement standard recommandé par l'ADA pour tous les patients diabétiques, mais sans restriction du sodium ni limitation généralisée des protéines. Les éléments probants disponibles sont insuffisants pour modifier ces recommandations pour les personnes sous thérapie HEMT. **E**
- Les taux d'obésité et de surpoids augmentent dans la mucoviscidose. **C**
- Les preuves disponibles à ce jour sont insuffisantes pour recommander un dépistage systématique des complications macrovasculaires chez les personnes atteintes de CFRD présentant une insuffisance pancréatique (IP). **E**
- Un bilan lipidique annuel est recommandé chez les personnes atteintes de CFRD dont la fonction pancréatique est normale. **E**
- Un bilan lipidique est recommandé tous les cinq ans chez les personnes atteintes de mucoviscidose qui présentent une IP, conformément aux recommandations pour les personnes à faible risque dans la population générale. **E**
- Les approches de prise en charge du CFRD doivent être conçues en tenant compte de l'expérience des personnes atteintes de mucoviscidose et de leurs familles. **E**

3. INTRODUCTION

La mucoviscidose était la maladie génétique mortelle la plus fréquente chez les personnes de type caucasien. À noter qu'on la retrouve aussi chez des personnes d'origine non caucasienne, y compris des patients d'origine 100 % africaine, avec une prévalence extrêmement variable entre les pays et au sein des régions d'un même pays.¹ Elle est imputable à des mutations autosomiques récessives du gène *CFTR* qui code le canal anionique CFTR. La mucoviscidose est une maladie multisystémique caractérisée par une infection pulmonaire

récurrente chronique entraînant un déclin de la fonction pulmonaire, accompagnée d'une insuffisance pancréatique exocrine et endocrine, d'un dysfonctionnement du système digestif, de malnutrition, d'une maladie hépatique et d'un risque élevé d'ostéoporose. Le décès est provoqué par l'atteinte pulmonaire. Il y a seulement 50 ans, les patients atteignaient rarement l'âge adulte, mais une amélioration continue de la prise en charge a fait progresser la longévité, et l'on peut aujourd'hui voir des personnes atteintes de mucoviscidose âgées de 70 ans et plus.

Le CFRD, plus fréquente comorbidité non pulmonaire de la mucoviscidose, dégrade l'état nutritionnel, amplifie le déclin de la fonction pulmonaire et accroît la mortalité.^{2,4} Les importantes différences physiopathologiques entre CFRD, DT1 et DT2 exigent une approche unique pour la prise en charge du CFRD. Les personnes atteintes de mucoviscidose peuvent présenter une maladie hépatique et/ou une inflammation chronique ou aiguë responsable d'une insulino-résistance fluctuante et d'un risque accru de CFRD. De plus, certains patients peuvent avoir besoin d'un apport calorique plus important et souffrir de malabsorption, de malnutrition et d'anomalies de la motilité intestinale, y compris gastroparésie, affections qui toutes compliquent de manière spécifique la prise en charge du diabète chez ces personnes.

L'émergence des thérapies HEMT a considérablement amélioré la fonction pulmonaire et l'état nutritionnel et réduit de façon spectaculaire les besoins d'hospitalisation et de greffe de poumon chez les personnes atteintes de mucoviscidose éligibles. La totalité des effets de ces thérapies sur l'histoire naturelle, la pathogenèse et la prévalence future du CFRD doivent encore être clarifiés. Vous trouverez des informations supplémentaires sur les effets des agents correcteurs sur le CFRD à la section 5.4.

3.1 Critères diagnostiques du CFRD et tolérance au glucose anormale

Les critères de diagnostic du CFRD ont été mis à jour en 2010 en Amérique du Nord par le *CFRD Guidelines Committee* dans une déclaration de positionnement co-sponsorisée par l'ADA et la *Cystic Fibrosis Foundation* et entérinée par la *Pediatric Endocrine Society*.⁵ À ce jour, les éléments probants disponibles ne permettent pas de préconiser d'autres seuils diagnostiques pour le CFRD. Les recommandations actuelles sont donc identiques à celles utilisées pour diagnostiquer d'autres formes de diabète, y compris l'HbA1c utilisée comme critère diagnostique. Contrairement à ce que l'on observe dans d'autres types de diabète, toutefois, des taux bas ou normaux d'HbA1c n'excluent pas un diagnostic de CFRD.^{6,7}

Par ailleurs, l'épreuve HGPO est la principale méthode de diagnostic du diabète dans la mucoviscidose, ce qui n'est pas le cas d'autres formes de diabète. Le CFRD s'inscrit dans un spectre d'anomalies progressives de la tolérance au glucose défini par l'épreuve HGPO standard (tableau 1). Quelques individus seulement atteints de mucoviscidose présentent une véritable TNG, par comparaison avec des personnes sans mucoviscidose.^{8,9} Même lorsque les valeurs de glycémie à jeun et à deux heures lors d'une HGPO sont normales, des hausses de la glycémie au milieu de l'épreuve HGPO sont courantes, la fonction des cellules β est dégradée et une hyperglycémie postprandiale intermittente peut

souvent être décelée à domicile par SGC.¹⁰⁻¹² Un diabète précoce se caractérise par une glycémie à jeun normale, mais une hyperglycémie à jeun apparaît au fil du temps. Une anomalie de la glycémie à jeun (AGJ) isolée est parfois présente chez les personnes atteintes de mucoviscidose, mais sa significativité n'est pas claire.^{13,14}

L'apparition du CFRD est définie comme la date à laquelle une personne atteinte de mucoviscidose remplit pour la première fois les critères du diabète, même si la tolérance au glucose semble s'améliorer par la suite. L'atteinte microvasculaire et la mortalité sont corrélées à la durée du diabète, qui couvre les premières années durant lesquelles le diabète semble aller et venir.¹⁵ Ce constat est cohérent avec le profil général de détérioration progressive de la tolérance au glucose avec l'âge chez les patients atteints de mucoviscidose.¹⁶ Toutefois, l'histoire naturelle peut être variable^{17,18} et dépendre de changements aigus de l'état pulmonaire et infectieux. Il est possible que les thérapies HEMT modifient cette évolution, mais les éléments de preuve actuellement disponibles sont insuffisants pour recommander un changement de cette directive pour les personnes sous HEMT.

L'hyperglycémie est courante durant la grossesse chez les femmes atteintes de mucoviscidose, en raison de la combinaison de l'augmentation de l'insulinorésistance et de la carence en insuline sous-jacente.¹⁹ Le diagnostic de diabète gestationnel doit être établi sur la base des recommandations de l'*International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group*. Les présentes recommandations doivent être utilisées jusqu'à la publication des recommandations mises à jour, prévue pour 2022. Le diagnostic s'appuie sur la glycémie à 0, 1 et 2 heures lors d'une HGPO avec 75 g de glucose si l'un quelconque des critères suivants est vérifié : glycémie à jeun $\geq 5,1$ mmol/l (92 mg/dl), ou glycémie à 1 heure $\geq 10,0$ mmol/l (180 mg/dl) ou glycémie à 2 heures $\geq 8,5$ mmol/l (153 mg/dl). Toutefois, les femmes atteintes de mucoviscidose qui présentent un diabète gestationnel et ne remplissent pas les critères diagnostiques du diabète avant ou après la grossesse ne sont pas considérées comme atteintes de CFRD.

Chez les personnes atteintes de mucoviscidose qui présentent des exacerbations pulmonaires nécessitant une antibiothérapie par intraveineuse ou une corticothérapie systémique, le diagnostic de CFRD est confirmé si une glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l) ou une glycémie postprandiale à deux heures ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) est détectée et persiste pendant au moins 48 heures, ou si deux valeurs de glycémie remplissant les critères diagnostiques sont mesurées lors de deux jours distincts. Chez les personnes sous alimentation entérale nocturne, un CFRD est diagnostiqué lorsque les mesures de glycémie effectuées au milieu ou après la fin du cycle de nutrition sont ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) lors de deux jours distincts.

Tableau 1. Catégories de tolérance au glucose anormale dans la mucoviscidose.

Catégorie	GAJ	Glucose à 2 heures	Remarques
Normale (TNG)	< 7,0	< 7,8	Tous les taux de glucose < 11,1

Anomalie indéterminée (INDET)	< 7,0	< 7,8	Glucose au milieu de l'HGPO $\geq 11,1$
Intolérance au glucose	< 7,0	7,8-11,1	
Diabète lié à la mucoviscidose sans hyperglycémie	< 7,0	$\geq 11,1$	
Diabète lié à la mucoviscidose avec hyperglycémie	$\geq 7,0$		
AGJ	6,1-6,9	< 7,8	Tous les taux de glucose < 11,1

Abréviations : CFRD : diabète lié à la mucoviscidose ; GAJ : glycémie à jeun ; AGJ : anomalie de la glycémie à jeun ; TNG : tolérance normale au glucose ; HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale. Pour les taux de glucose exprimés en mmol/l, multiplier par 18 pour la conversion en mg/dl.

4. INCIDENCE ET PRÉVALENCE

L'incidence et la prévalence du diabète sont plus élevées chez les personnes atteintes de mucoviscidose que dans tout autre groupe apparié selon l'âge. Le CFRD peut survenir à tout moment, y compris chez le nourrisson, mais sa prévalence augmente nettement avec l'âge.

Les données de l'*European Cystic Fibrosis Patient Registry* (ECFSPR) pour la période 2008-2015 montrent que la prévalence augmente avec la tranche d'âge : 0,8 % avant 10 ans ; 9,7 % entre 10 et 19 ans ; 24,1 % entre 20 et 29 ans et 32,7 % à partir de 30 ans. La prévalence totale du CFRD était de 21,6 %. Les données du registre américain *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) pour 2020 sont similaires et indiquent une prévalence du diagnostic de CFRD d'environ 20 % à 20 ans, 30 % à 30 ans et un peu moins de 40 % à 40 ans.^{20,21} Malheureusement, il se peut que ces deux sources sous-estiment la prévalence du CFRD. En effet, l'ECFSPR utilise l'insulinothérapie comme un critère de substitution pour le CFRD, or les patients atteints de CFRD ne prennent pas tous de l'insuline. De son côté, le registre américain CFF utilise les résultats du dépistage, mais les taux de dépistage sont généralement < 70 % chez l'adolescent et < 40 % chez l'adulte.²¹

Des données provenant du Danemark et de l'*University of Minnesota* (UMN) aux États-Unis reflètent les valeurs d'incidence et de prévalence du CFRD les plus complètes actuellement disponibles.^{5,22} Elles indiquent une incidence dépendante de l'âge de 4 à 9 % par an au Danemark, et 2,7 cas pour 100 personnes-années à l'UMN. L'UMN a également identifié un diabète chez moins de 5 % des enfants de moins de 10 ans, 15 à 20 % des adolescents, 40 % des adultes de 20 à 39 ans et plus de 50 % des adultes de plus de 40 ans. Le CFRD est plus fréquent chez les patients de sexe féminin, présentant une IP et

des génotypes sévères (jusqu'à 80 % de personnes dans les tranches d'âge supérieures ont un génotype sévère).²⁰

5. PHYSIOPATHOLOGIE DU CFRD

Les mécanismes qui sous-tendent le CFRD sont complexes. On retrouve une sécrétion d'insuline défectueuse chez la plupart des patients atteints de mucoviscidose, liée au moins en partie à une dégradation collatérale des îlots résultant de la destruction des tissus exocrines. Le développement du CFRD ne suit pas une règle universelle et est probablement influencé par de nombreux autres facteurs comme l'inflammation, la prédisposition génétique ou l'état nutritionnel. Le rôle direct du CFTR, le canal de transport transépithélial d'ions chlorure et bicarbonate qui est défectueux dans la mucoviscidose, dans l'altération de la sécrétion d'insuline doit encore être clarifié. Des études cliniques sur l'animal et *in vitro* sont en place pour affiner notre compréhension du développement du CFRD.

5.1 Pathologie pancréatique

Le fonctionnement anormal du canal CFTR est à l'origine de sécrétions visqueuses épaisses et de dégradations obstructives du pancréas exocrine, ainsi que d'une fibrose progressive et d'une infiltration graisseuse. Dans le pancréas de patients atteints de CFRD, la fibrose et l'infiltration graisseuse s'étendent aux îlots qu'elles fragmentent en détruisant leur architecture, contribuant à la perte de cellules β , de cellules α et du polypeptide pancréatique.²³⁻²⁵ La plupart des personnes atteintes de mucoviscidose, avec ou sans diabète, ont perdu environ la moitié de leur masse d'îlots. Des données suggèrent que la perte de cellules β ne résulte pas uniquement de la détérioration du tissu exocrine mais constitue aussi une manifestation de la diminution cumulée de la survie des progéniteurs des cellules β , de la prolifération des cellules β , et peut-être de la spécification des cellules progénitrices en cellules β .²⁶ L'inflammation peut également jouer un rôle, car les îlots de personnes atteintes de CFRD ont montré une infiltration de cellules immunitaires²⁷, mais la sécrétion d'insuline et de glucagon était préservée lors de la périfusion d'îlots isolés²⁷, tandis qu'on a observé dans le pancréas d'enfants et d'adultes atteints de mucoviscidose, avec et sans diabète associé, un rehaussement de la coloration de l'interleukine-1 β , une zone de cellules β relativement préservée et une zone de cellules α plus étendue.²⁸

La destruction des cellules β n'est pas liée à une dimension auto-immune dans la mucoviscidose, puisque la fréquence des auto-anticorps du diabète et des types d'antigène leucocytaire humain associés au DT1 est similaire à celle observée dans la population générale.^{29,30} Des cas occasionnels d'atteinte combinée de DT1 et de mucoviscidose ont toutefois été décrits.

5.2 Rôle de la carence en insuline

La principale anomalie observée dans le CFRD est la carence en insuline. La quasi-totalité des personnes qui présentent une insuffisance pancréatique exocrine, avec et sans diabète associé, montrent des signes de dysfonctionnement des cellules β .^{6,31} Cette sécrétion d'insuline défectueuse existe même avec une tolérance au

glucose normale et se manifeste par un déclin progressif aboutissant à l'arrêt complet de la sécrétion aiguë d'insuline (intervenant dans les 30 premières minutes qui suivent une HGPO ou un repas) à mesure que la tolérance au glucose se dégrade. La sécrétion d'insuline à jeun est généralement préservée.^{8,32-35} Les anomalies de la sécrétion d'insuline peuvent apparaître dès les premières années de vie³⁶ et tendent à s'aggraver avec l'âge.³⁴ Il reste cependant à clarifier si ces anomalies surviennent également lorsque la fonction pancréatique exocrine est normale.^{9,37}

5.3 Rôle de l'insulinorésistance

Chez les personnes ne présentant pas de CFRD, la sensibilité à l'insuline est généralement intacte. Certains chercheurs ont observé une insulinorésistance probablement liée à une atteinte plus sévère.³⁸⁻⁴¹ De fait, si la plupart des individus sont sensibles à l'insuline dans leur état de santé de référence, l'insulinorésistance s'aggrave de façon aiguë pendant les périodes d'infection active et peut révéler une anomalie sous-jacente de la sécrétion d'insuline et, à terme une hyperglycémie.

Les personnes atteintes de CFRD ont une résistance à l'insuline modérée, qui s'accompagne d'une diminution de la capture du glucose dans les cellules périphériques et d'une inhibition médiocre de la production hépatique de glucose médiée par l'insuline.^{39,40} Comme chez les personnes sans CFRD, il semble que l'insulinorésistance joue un rôle majeur dans les périodes de stress comme les exacerbations pulmonaires aiguës et dans le contexte d'une corticothérapie systémique, et qu'elle s'intensifie avec l'âge.⁴²

De plus, avec l'apparition des thérapies HEMT, les taux d'obésité augmentent⁴³, ce qui va probablement augmenter l'insulinorésistance dans le CFRD. Voir la section 7.2 pour plus de détails.

5.4 Aspects génétiques du CFRD et thérapies HEMT

Le CFRD est plus fréquent dans le contexte de mutations spécifiques (plus sévères) du gène *CFTR*, conduisant à spéculer que ce gène a un rôle direct dans la fonction des îlots, et à espérer qu'une thérapie HEMT parvienne à guérir et prévenir le CFRD.

L'ARN de *CFTR* peut être exprimé dans une petite sous-population de cellules β d'îlots humains,^{27,44-46} mais l'immunohistochimie des îlots humains n'a pas montré de co-expression de la protéine CFTR avec des cellules positives pour l'insuline, le glucagon ou la somatostatine.²⁷ De plus, les modulateurs et les inhibiteurs de CFTR n'ont pas eu d'effet sur la sécrétion d'insuline par les îlots humains *in vitro*.²⁷ Des études *in vitro* sur des îlots murins et humains ayant identifié une sécrétion d'insuline défectueuse dans le contexte de l'inhibition de CFTR ont suggéré l'existence sous-jacente d'une inhibition non spécifique des canaux de chlorure des îlots par les inhibiteurs de CFTR.^{47,48}

Les modulateurs de CFTR doivent correspondre à la mutation spécifique de *CFTR* et comprennent : ivacaftor (IVA) seul pour la mutation G551D et d'autres mutations affectant l'ouverture du canal, lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA), tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) et elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) pour les mutations deltaF508 de *CFTR*. Seul l'IVA utilisé dans les mutations affectant l'ouverture et ELX/TEZ/IVA sont des modulateurs de haute efficacité (HEMT) permettant une quasi-guérison pour les personnes atteintes de mucoviscidose. Malheureusement, il a été clairement

démonstré que les thérapies HEMT ne résolvent pas le CFRD établi. Les études menées à ce stade ont montré que l'IVA est associé à de petites élévations de la sécrétion d'insuline et des marqueurs de la fonction des cellules β , mais pas à une amélioration de la tolérance au glucose.^{49,50} Une étude de registre utilisant des données provenant des États-Unis et du Royaume-Uni a fait apparaître une augmentation plus lente de la prévalence du CFRD avec l'IVA,⁵¹ mais ces données sont biaisées car les génotypes de *CFTR* étaient plus sévères dans le groupe comparateur (avec un risque de CFRD plus important à l'inclusion) que le groupe IVA. Un grand nombre d'autres personnes atteintes de mucoviscidose pourraient bénéficier de l'association LUM/IVA, mais seule une petite étude non comparative a observé une amélioration de la tolérance au glucose,⁵² tandis qu'une étude similaire a conclu à l'absence d'amélioration.⁵³ On trouve encore moins de données sur le modulateur de haute efficacité ELX/TEZ/IVA, mais celles publiées sont encourageantes et des études complémentaires sont en cours.^{49,54}

L'existence d'un patrimoine génétique commun à la mucoviscidose et au DT2 a été suggérée par la plus forte prévalence du CFRD chez les jumeaux monozygotes atteints de mucoviscidose, par comparaison avec les jumeaux dizygotes,⁵⁵ en cas d'antécédents familiaux de DT2,⁵⁵ et en cas d'association avec les loci de prédisposition au DT2, notamment *TCF7L2*, *CDKAL1*, *CDKN2A/B* et *IGF2BP2*.⁵⁵⁻⁵⁷ Des variants du gène *SLC26A9*, qui codent un transporteur anionique dont on a récemment identifié la co-expression avec *CFTR* dans un sous-ensemble de cellules canalaire du pancréas,⁴⁴ sont associés à l'âge à l'apparition du CFRD^{56,57} mais ils ne semblent pas augmenter le risque de DT2. Des différences dans les gènes associés à l'inflammation comme le facteur de nécrose tumorale³² et la calpain-10 sont également plus fréquentes dans le CFRD.⁵⁸ Ces observations peuvent contribuer à clarifier l'aggravation progressive de la sécrétion d'insuline défectueuse et de l'intolérance au glucose et, à terme, apporter des informations sur les interventions visant à préserver la fonction des cellules β .

Tableau 2. Symptômes de CFRD.

- Polyurie ou polydipsie inexpiquée
 - Incapacité à prendre du poids ou à maintenir son poids corporel malgré une intervention nutritionnelle
 - Croissance lente
 - Retard de puberté
 - Déclin chronique inexpiqué de la fonction pulmonaire
- Les symptômes peuvent être inexistant.

6. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DU CFRD

L'apparition du CFRD est généralement asymptomatique et progressive, la majorité des patients présentant une dégradation de leur état clinique avant l'apparition de symptômes évidents ou de signes classiques du diabète.^{3,59,60} Les symptômes peuvent inclure une polyurie, une polydipsie, une incapacité à prendre du poids ou à maintenir son poids corporel, un retard de croissance et un déclin chronique inexpiqué de la fonction pulmonaire (voir le tableau 2). L'ACD est rare et doit faire suspecter un éventuel DT1 concomitant.

Le CFRD peut survenir au cours d'une période d'insulinorésistance accrue, par exemple en cas d'infection pulmonaire aiguë ou de corticothérapie, ou lors d'une supplémentation alimentaire riche en glucides comme l'alimentation entérale nocturne continue. Malheureusement, le diabète est fréquent dans le contexte des greffes de poumon, où les patients sont dans un état critique et présentent une résistance à l'insuline avant l'intervention, et reçoivent après la greffe des médicaments diabétogènes tels que des corticoïdes et des inhibiteurs de la calcineurine.⁶¹⁻⁶⁴ Chez des personnes atteintes de mucoviscidose sous thérapie HEMT et/ou lorsque l'âge augmente, les signes d'une insulinorésistance susceptible de contribuer à la progression vers un CFRD franc ont été documentés.⁴² La prévalence du CFRD est plus élevée chez les personnes ayant une maladie hépatique liée à la mucoviscidose.⁶⁵

7. SURVIE ET PRONOSTIC

7.1 Mortalité accrue dans le CFRD

Au début des années 1980, le diagnostic de CFRD était associé à une mortalité accrue, en particulier chez les femmes.^{2,66-69} Contrairement aux patients atteints de DT1 et de DT2 chez lesquels la mortalité est imputable à l'atteinte macro- et microvasculaire, les personnes présentant un CFRD décèdent presque dans tous les cas des suites de l'insuffisance respiratoire. Le diabète a été directement impliqué dans le déclin de la fonction pulmonaire observé dans la mucoviscidose en raison des effets cataboliques de la carence en insuline sur l'état nutritionnel et la masse musculaire^{59,70-72} et de l'impact négatif de l'hyperglycémie chronique sur la fonction pulmonaire.⁷³⁻⁷⁶ Un rapport de 2009 a examiné les tendances temporelles de la mortalité du CFRD dans un vaste groupe bien défini de personnes atteintes de mucoviscidose suivies dans une étude longitudinale monocentrique, et observé un déclin significatif et constant du risque de décès associé au CFRD entre 1992 et 2008.²² Cette amélioration notable de la mortalité associée au CFRD a été attribuée au dépistage annuel du diabète et à la mise en place précoce d'une insulinothérapie. Avec les améliorations globales pour la santé des personnes atteintes de mucoviscidose, en particulier pour le grand nombre d'entre elles qui bénéficient d'une thérapie HEMT, la surveillance des relations du CFRD avec la mortalité accrue associée à l'insuffisance respiratoire doit se poursuivre pour déterminer si le risque continue de s'améliorer. Malheureusement, dans la seule étude menée à ce jour, l'utilisation de l'IVA dans les cas de mutations G551D n'a pas permis de prévenir le déclin excessif de la fonction pulmonaire imputable au CFRD, ce qui indique que la thérapie HEMT seule peut ne pas suffire à prévenir la morbidité accrue du CFRD.⁷⁷

7.2 Complications microvasculaires et macrovasculaires

Le CFRD est associé à des complications microvasculaires du diabète. Au Danemark, 36 % des personnes atteintes de mucoviscidose et diabétiques depuis plus de 10 ans présentaient une rétinopathie.⁷⁸ Dans une série américaine de 285 personnes atteintes de CFRD, les complications du diabète étaient rares avant une durée du diabète de 10 ans ; ensuite, parmi les patients présentant une hyperglycémie à

jeun, 14 % avaient une microalbuminurie, 16 % une rétinopathie, 55 % une neuropathie et 50 % une gastropathie.¹⁵ Au pays de Galles, 42 % (18/43) des personnes atteintes de CFRD bénéficiant d'un scan rétinien présentaient des signes de rétinopathie légère à proliférante.⁷⁹ Chez les patients atteints de CFRD nécessitant une insulinothérapie > 5 ans, le risque d'insuffisance rénale chronique était considérablement accru.⁸⁰ Le dépistage annuel des complications microvasculaires est donc recommandé à partir de cinq ans après le diagnostic de CFRD.

Les rapports de cas de maladie cardiovasculaire établie sont rares à ce jour.⁸¹⁻⁸³ La prévalence du surpoids et de l'obésité augmente constamment chez les adultes atteints de mucoviscidose.^{84,85} La tension artérielle augmente avec l'âge dans la mucoviscidose.⁸⁶ Dans une cohorte américaine de 484 adultes atteints de mucoviscidose, la prévalence de l'hypertension était de 17 % dans le groupe des patients ayant un poids normal, et de 31 % dans le groupe des patients en surpoids.⁸⁴ Des études sur la distensibilité vasculaire suggèrent que des changements subtils, généralement considérés comme précurseurs de complications cardiovasculaires chez des personnes ne présentant pas de mucoviscidose, peuvent être présents dans la mucoviscidose.^{87,88} Avant l'introduction des thérapies HEMT, les taux de cholestérol étaient généralement faibles dans la mucoviscidose.⁸⁹⁻⁹² Bien qu'une étude récente menée auprès de 256 adultes canadiens atteints de mucoviscidose ait observé un petit taux d'hyperlipidémie, il n'a pas été associé au CFRD ni à l'hyperglycémie.⁴² Une autre grande étude canadienne a associé la prise de poids à une meilleure fonction pulmonaire, mais à une augmentation de l'insulinorésistance et de la dyslipidémie.⁹³ Des observations similaires ont été faites dans de petites études menées sur des adultes aux États-Unis.⁹⁴ Dans le contexte de l'évolution de la démographie, de l'état nutritionnel et de l'état de santé général des personnes atteintes de mucoviscidose, il peut être nécessaire de reconsidérer le risque de maladie cardiovasculaire associé à la mucoviscidose.

7.3 Morbidité en hausse au stade prédiabétique

Plusieurs études ont fait apparaître un déclin insidieux de l'état clinique dans les années précédant le diagnostic de CFRD, c'est-à-dire pendant le stade prédiabétique de carence en insuline.^{3,38,59,60,66} Dans une étude prospective, le déclin de la fonction pulmonaire sur quatre ans était minimal chez les personnes ayant une TNG, plus important en cas d'intolérance au glucose et maximal chez les personnes atteintes de mucoviscidose présentant un diabète récent non traité.³ Dans cette étude et dans d'autres,³⁴ la détérioration pulmonaire était corrélée avec la sévérité de la carence en insuline. Les données plus récentes du registre américain de la mucoviscidose (2008-2015) montrent un déclin plus important de la fonction pulmonaire dans les deux ans précédant le diagnostic de CFRD dans les centres de prise en charge de la mucoviscidose où les taux de dépistage sont faibles,⁹⁵ ce qui suggère encore une fois que le retard de diagnostic contribue à aggraver les résultats. Récemment, des élévations isolées de la glycémie à une heure lors d'une HGPO et des excursions plus importantes identifiées par la SGC ont été faiblement associées à la fonction pulmonaire.^{96,97}

Du fait que le catabolisme des protéines, la malnutrition et le décès sont associés dans la mucoviscidose, et que l'insuline est une puissante hormone anabolique, il a été considéré que la carence en

insuline avait des répercussions dans la mucoviscidose plus marquées que l'impact métabolique ordinaire de l'hyperglycémie. L'effet catabolique de la carence en insuline peut être plus important chez les enfants en pleine croissance.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Dans le contexte de l'émergence du surpoids et de l'obésité^{84,101} et de l'amélioration générale de l'état de santé des personnes atteintes de mucoviscidose, en particulier celles bénéficiant d'une thérapie HEMT,¹⁰² la carence en insuline peut être moins menaçante pour l'état nutritionnel et la fonction pulmonaire.

8. HYPOGLYCÉMIE

Comme dans d'autres formes de diabète, l'hypoglycémie peut être une complication du traitement du CFRD. Des épisodes spontanés d'hypoglycémie peuvent se produire chez des personnes atteintes de mucoviscidose non diabétiques, qui ne prennent pas d'hypoglycémifiants. L'hypoglycémie est généralement décrite comme réactive, survenant pendant ou après une HGPO (avec une prévalence de 7 à 60 %),^{34,103,104} ou encore après un repas ou à jeun chez des personnes atteintes de mucoviscidose dont l'état clinique est sous-optimal.³⁴ L'hypoglycémie dans ces contextes de mucoviscidose est généralement auto-limitante et rarement symptomatique, même à des taux particulièrement bas, ce qui interroge sur une possible sous-reconnaissance de l'hypoglycémie.^{105,106}

De multiples mécanismes peuvent conduire à l'hypoglycémie dans la mucoviscidose. Des études ont montré que la réponse contre-régulatrice du glucagon est altérée, et compensée seulement en partie par une réponse intacte ou atténuée des catécholamines.^{8,104,105} Le moment de la production d'insuline est généralement retardé, ce qui se traduit par une sécrétion d'insuline anormalement élevée pendant la phase descendante de la glycémie dans un test de provocation au glucose.^{8,104} En outre, les personnes atteintes de mucoviscidose qui présentent une défaillance plus sévère de la sécrétion d'insuline peuvent avoir un risque d'hypoglycémie plus important.¹⁰⁵

Comme pour les personnes sous insulinothérapie, l'hypoglycémie est un risque pour les personnes atteintes de CFRD, et les familles doivent savoir comment anticiper, prévenir et traiter ce risque. Chez un petit nombre de personnes atteintes de CFRD, la thérapie par modulateurs a amélioré de manière spectaculaire la gestion de la glycémie et entraîné des épisodes hypoglycémiques récurrents en dehors de toute insulinothérapie.¹⁰⁷ Ce phénomène doit être étudié.

Dans la mucoviscidose, l'hypoglycémie peut être une préoccupation même en l'absence de diabète et de thérapie associée. Il convient donc d'interroger les personnes atteintes de mucoviscidose sur d'éventuels symptômes d'hypoglycémie postprandiale. Après la fin d'une épreuve HGPO, leur glycémie doit être surveillée et les patients doivent être invités à manger après le test. De manière intéressante, les taux de progression vers l'intolérance au glucose et le CFRD semblent plus faibles chez les personnes ayant subi une hypoglycémie pendant une HGPO.^{108,109} Cependant, les risques d'hypoglycémies à répétition et de méconnaissance des hypoglycémies sont pour l'instant inconnus pour ces patients.

9. DÉPISTAGE DU CFRD

Le dépistage systématique est important,⁹⁵ car si le CFRD est associé à un risque accru de détérioration de l'état clinique (p. ex. perte de poids et/ou déclin accéléré de la fonction pulmonaire), il peut aussi être cliniquement silencieux.^{3,59,60,66,110} L'HGPO standard (après un jeûne de 8 heures, 1,75 g/kg de glucose par voie orale, avec un maximum de 75 g, test à deux heures) est le test actuellement recommandé pour le dépistage. Un dépistage annuel est recommandé à partir de 10 ans, ainsi que pour les personnes à haut risque d'hyperglycémie (en cas d'instauration d'une corticothérapie, de grossesse, de nutrition entérale ou parentérale, etc.).

9.1 HGPO

Le *North American CFRD Guidelines Committee* a désigné l'HGPO comme test de référence pour le dépistage du CFRD.⁵ Cette recommandation s'appuie sur les éléments suivants : 1) performances médiocres des autres tests (p. ex. glycémie à jeun, HbA1C) dans la mucoviscidose, par rapport à l'HGPO ; 2) disponibilité de données pronostiques à long terme reliant les résultats de l'HGPO à d'autres résultats cliniques tels qu'un risque accru de perte de poids et/ou de déclin de la fonction pulmonaire^{3,6,30} ; 3) améliorations de l'état nutritionnel et de la fonction pulmonaire observées sous insulinothérapie¹¹¹⁻¹¹³ et 4) importance de diagnostiquer le CFRD précocement pour réduire le risque d'issues spécifiques à la mucoviscidose et de complications microvasculaires liées au diabète (p. ex. rétinopathie).^{15,114}

Le diagnostic du CFRD repose sur des valeurs élevées de glycémie à jeun et/ou à deux heures. Ces valeurs servent également à identifier les catégories de prédiabète : anomalie de la glycémie à jeun, intolérance au glucose et glycémie indéterminée (voir le tableau 1). Ces catégories de prédiabète sont associées à un risque accru de développer un CFRD¹¹⁵ et peuvent permettre d'identifier les personnes à plus haut risque de perte de poids et de déclin de la fonction pulmonaire.^{3,6,116,117}

Il est recommandé de débiter le dépistage par HGPO au moins à l'âge de 10 ans. Bien que le diabète manifeste soit rare avant 10 ans, 42 à 78 % des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 9 ans et moins présentent une tolérance au glucose anormale.^{118,119} Une étude rétrospective menée dans un centre nord-américain de prise en charge de la mucoviscidose a montré que chez des enfants de 6 à 9 ans, une intolérance au glucose ou une glycémie indéterminée était prédictive d'un risque élevé de progression vers le diabète au début de l'adolescence.¹¹⁸ C'est pourquoi certains centres et associations décident de commencer le dépistage à l'âge de 6 ans.¹²⁰

9.2 Catégories de prédiabète : anomalie de la glycémie à jeun, intolérance au glucose et élévations de la glycémie en milieu d'HGPO

La conférence de consensus sur le CFRD de 2009 en Amérique du Nord a défini la tolérance au glucose chez des personnes ayant une glycémie à 1 heure > 11,1 mmol/l (200 mg/dl) comme une anomalie indéterminée de la tolérance au glucose (INDET). Certains éléments montrent que des élévations de la glycémie en milieu d'épreuve HGPO peuvent être prédictives de CFRD,^{115 16,93,121-123} de perte de poids et de déclin de la fonction pulmonaire.¹²⁴⁻¹²⁷ Il pourrait donc être intéressant

de mesurer les taux de glucose intermédiaires pendant le test à deux heures.^{115,124,125} Dans une vaste étude menée sur plus de 1 000 patients allemands et autrichiens atteints de mucoviscidose de plus de 10 ans, une anomalie de la glycémie à jeun, une intolérance au glucose et un profil INDET étaient des facteurs prédictifs de CFRD futur.¹¹⁵ De même, une étude pédiatrique américaine a observé que les jeunes ayant un profil de tolérance au glucose INDET avaient un risque de développer un CFRD dans les cinq ans multiplié par 10.¹²³ La présence concomitante d'une intolérance au glucose et d'un profil INDET semble aussi identifier un groupe unique à haut risque de CFRD.^{115,128}

Des seuils de glycémie à 1 heure plus faibles, > 8,6 mmol/l (155 mg/dl) et même > 8 mmol/l (140 mg/dl), ont été proposés pour repérer les personnes à plus haut risque de dysfonctionnement des cellules β , de CFRD et de déclin clinique.^{16,123,124,129} Toutefois, ces associations n'ont pas été démontrées de manière cohérente entre les études.^{123,129-131} Au moins une publication récente suggère que de telles associations peuvent être moins évidentes chez des adultes atteints de mucoviscidose dans le contexte des traitements actuels de cette maladie,¹³⁰ et des recherches complémentaires sont nécessaires avant de pouvoir utiliser ces mesures pour orienter les interventions cliniques.

Les recommandations de dépistage par une HGPO annuelle restent difficile à appliquer dans les centres de prise en charge de la mucoviscidose : moins de 50 % des adultes éligibles atteints de mucoviscidose bénéficient d'un dépistage de routine en Amérique du Nord.^{21,132} Les conséquences pourraient être néfastes car les personnes suivies dans des centres où les taux de dépistage sont faibles ont des taux de déclin pulmonaire plus rapides avant le diagnostic de CFRD.⁹⁵ Les freins au dépistage incluent la nécessité d'être à jeun et d'effectuer plusieurs prélèvements à des moments différents, mais aussi une méconnaissance des implications du dépistage. De plus, compte tenu de la variabilité des épreuves HGPO, en particulier dans cette population,¹⁷ il est recommandé de répéter les tests pour confirmer le diagnostic de CFRD.^{5,13} Cette lourdeur entourant le dépistage a conduit à tenter de raccourcir le test en effectuant des mesures de glycémie intermédiaires pendant l'HGPO.¹³³ Il a aussi été proposé de réduire le nombre d'épreuves HGPO requises en optant pour une approche par étapes utilisant l'HbA1c,¹³⁴ la glycémie aléatoire,¹³⁵ la première étape à 1 heure d'un test de provocation au glucose¹³⁶ ou encore d'autres glycémies intermédiaires au cours d'une HGPO.⁹³ Des études prospectives plus étendues sont toutefois nécessaires pour apporter des données probantes permettant de recommander ces approches, en particulier à l'ère des modulateurs de haute efficacité.

9.3 HbA1c pour le dépistage et le diagnostic

L'HbA1c n'est pas une mesure fiable pour le diagnostic du CFRD à cause de sa faible sensibilité pour identifier la maladie détectée par HGPO^{6,11,137,138} et de sa capacité médiocre à différencier les catégories de tolérance au glucose.¹³⁹ Si l'on utilise les critères de l'ADA pour diagnostiquer le diabète, avec un seuil d'HbA1c de 48 mmol/mol (6,5 %), un grand nombre de personnes qui présentent un CFRD débutant défini par l'HGPO ne sont pas repérées.^{110,140} On a longtemps pensé que l'HbA1c sous-estimait la glycémie dans la mucoviscidose, en imputant ce phénomène au renouvellement accéléré des globules

rouges sous l'effet de l'inflammation chronique.¹⁴¹ Des rapports plus récents concernant des jeunes et des adultes atteints de mucoviscidose suggèrent que l'HbA1c a une relation avec la glycémie moyenne similaire à celle décrite dans d'autres groupes de patients diabétiques.^{7,142} Mesurant la glycémie moyenne sur les deux ou trois mois précédents, l'HbA1c augmente lorsque la glycémie moyenne augmente, mais ne détecte pas les personnes dont les taux de glucose à jeun et moyens sont normaux mais qui présentent des excursions postprandiales, et pour lesquelles l'HGPO est plus adaptée. Ainsi, une HbA1c élevée est le signe d'une hyperglycémie, mais une HbA1c normale ne l'exclut pas.

De plus en plus souvent, des études explorent d'autres seuils d'HbA1c, plus bas, qui pourraient être utiles dans le dépistage du CFRD. Dans des études rétrospectives menées chez des enfants et des adultes atteints de mucoviscidose, une valeur d'HbA1c inférieure à 5,5 à 5,8 % (37 à 40 mmol/mol) a été associée à un faible risque de développer un CFRD.^{132,137,143,144} Une approche progressive de l'utilisation de l'HbA1c comme outil de première ligne pour le dépistage, par exemple, pourrait réduire le nombre d'épreuves HGPO requises.¹³⁴ Cependant, la variabilité des tests d'HbA1c demeure et des études complémentaires sont nécessaires pour valider une valeur seuil spécifique d'HbA1c qui allégerait le fardeau des épreuves HGPO sans passer à côté de cas de CFRD.

D'autres mesures de la glycémie moyenne, y compris le dosage de la fructosamine, de l'1,5-anhydroglucitol et de l'albumine glyquée, ont été explorées dans de petites études menées sur des personnes atteintes de mucoviscidose, mais il n'a pas été établi de seuil plus efficace que l'HbA1c ou l'HGPO pour identifier les patients à risque de CFRD.^{137,145}

9.4 Glycémie aléatoire et à jeun ou ASG pour le diagnostic du CFRD

Une glycémie à jeun ou aléatoire normale n'exclut pas un diagnostic de CFRD, puisque près de deux tiers des patients atteints de CFRD *de novo* ne présentent pas d'hyperglycémie à jeun.²² Toutefois, dans certaines situations à haut risque comme des hospitalisations pour des exacerbations pulmonaires ou la nécessité d'une antibiothérapie intraveineuse ou d'une alimentation par gastrostomie, il est pratique de réaliser un prédépistage initial avec des tests de glycémie au chevet du patient ou une surveillance à domicile par ASG (voir la section 9.6 Circonstances particulières). L'ASG n'est pas suffisamment précise pour établir le diagnostic de CFRD, aussi les personnes pour lesquelles l'ASG signale un risque élevé doivent-elles effectuer un dépistage en laboratoire.

9.5 Surveillance du glucose en continu

La SGC a été validée chez les personnes atteintes de mucoviscidose et est généralement considérée comme utile pour la surveillance du glucose chez les personnes atteintes de CFRD sous insulinothérapie, car elle contribue à orienter le traitement pour le rendre sûr et efficace.¹² Son rôle chez les personnes atteintes de mucoviscidose non diabétiques et/ou pour établir un diagnostic de CFRD est moins clair. La SGC identifie couramment des anomalies du glucose dans la mucoviscidose, y compris chez de très jeunes enfants,^{146,147} toutefois, il n'existe pas à ce jour de critères établis utilisant la SGC pour le dépistage ou le diagnostic du diabète.^{121,142} Des études rétrospectives et transversales monocentriques ont associé les anomalies du glucose détectées par la SGC à un dysfonctionnement des cellules β identifié par l'HGPO,¹²¹

une perte de poids,¹²⁵ un déclin de la fonction pulmonaire^{146,148} et une élévation des marqueurs de l'inflammation.¹⁴⁹ Toutefois, les éléments probants issus de grandes études multicentriques sont insuffisants pour étayer les bénéfices du traitement des élévations intermittentes des taux de glycémie qui précèdent le diagnostic de diabète. Dans l'immédiat, la SGC doit être considérée comme un outil efficace pour l'ajustement de la dose d'insuline et pour le signalement des hypoglycémies, mais des études complémentaires sont nécessaires pour pouvoir définir des critères prévoyant l'utilisation de la SGC pour le dépistage ou le diagnostic du CFRD ou pour identifier les personnes à plus haut risque de déclin de la fonction pulmonaire et de perte de poids.

9.6 Situations associées à un risque accru de survenue de CFRD

Le diabète gestationnel peut apparaître plus tôt dans la grossesse chez les femmes atteintes de mucoviscidose que chez celles à risque de DG de type 2, avec des taux de prévalence de 11 à 36 %.^{19,150,151} La recherche d'un diabète préexistant par HGPO doit avoir lieu avant ou au tout début de la grossesse, et un dépistage du DG est recommandé à la fin du premier et du deuxième trimestre.⁵

Il existe d'autres situations à haut risque où il est recommandé d'intensifier la surveillance du glucose (ASG et/ou SGC), notamment les cas d'exacerbations pulmonaires nécessitant une hospitalisation pour antibiothérapie par intraveineuse, mise en place d'une alimentation par sonde de gastrostomie, corticothérapie systémique et greffe d'organe. Les recommandations sont de surveiller la glycémie à jeun et postprandiale à deux heures pendant les premières 48 heures de l'hospitalisation. Le diagnostic de CFRD est confirmé si une glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l) ou une glycémie postprandiale à deux heures ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) est détectée et persiste pendant au moins 48 heures, avec au moins deux valeurs de glycémie élevées. Les personnes atteintes de mucoviscidose sous alimentation entérale doivent être dépistées par des mesures de glycémie au milieu du cycle de nutrition et immédiatement après, à l'instauration de l'alimentation par sonde de gastrostomie, puis une fois par mois. Un CFRD est diagnostiqué lorsque les mesures de glycémie effectuées au milieu ou après la fin du cycle de nutrition sont ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) lors de deux jours séparés. Dans le cas d'une greffe, compte tenu de l'importance pour les résultats de maintenir les valeurs de glucose dans la plage d'objectif, un dépistage par HGPO est recommandé dans les six mois précédant l'intervention.⁵ Il est important de surveiller la glycémie au chevet du patient immédiatement après la greffe, en particulier à cause du risque accru de diabète induit par les glucocorticoïdes et d'autres agents immunosuppresseurs.^{152,153} Il est recommandé de vérifier les hausses enregistrées par l'ASG en mesurant le glucose plasmatique.

9.7 Autres scénarios

9.7.1 Mucoviscidose avec fonction pancréatique normale

Les personnes ayant une fonction pancréatique normale ont un risque plus faible de développer un CFRD par rapport à celles qui présentent une IP.¹⁵⁴ Il a été démontré qu'une défaillance exocrine augmente le risque de sécrétion défectueuse de l'insuline,^{8,37} et donc de CFRD. En raison de ce faible risque, en particulier lorsque la glycémie à deux heures est normale, il serait raisonnable de réduire la fréquence des dépistages par HGPO chez les personnes ayant une fonction pancréatique normale

et une tolérance au glucose normale à une fois tous les trois à cinq ans.

9.7.2 Évaluation pour le diabète de type 1

Les personnes atteintes de mucoviscidose peuvent également développer un DT1, avec un risque similaire à celui observé dans la population générale.¹⁵⁵ Par conséquent, le dépistage du DT1 par recherche d'auto-anticorps anti-îlots est recommandé chez les personnes qui présentent des facteurs de risque de DT1, notamment : diabète survenant avant l'âge de 10 ans, coexistence de maladies auto-immunes ou antécédents d'auto-immunité chez des parents au premier degré, besoin d'insuline plus important à l'apparition de la maladie,¹⁵⁶ apparition d'une ACD ou présence de cétones.

9.7.3 Avenir du dépistage du CFRD et impact des modulateurs de CFTR

Les effets des thérapies par modulateurs de CFTR sur l'incidence et la prévalence du CFRD restent à élucider. Des études de registre menées au Royaume-Uni et aux États-Unis cinq ans après l'instauration d'un traitement par ivacaftor ont suggéré une plus faible prévalence de CFRD par rapport aux patients ne recevant pas de modulateurs de CFTR.⁵¹ Toutefois, les modulateurs de CFTR entraînent par ailleurs une prise de poids et une hausse de l'IMC¹⁰² qui peuvent accroître le risque d'insulinorésistance. Avec l'extension de la trithérapie de modulateurs de CFTR à l'ensemble de la population des personnes atteintes de mucoviscidose, des études prospectives sont nécessaires pour déterminer les implications à plus long terme sur l'épidémiologie du CFRD.

10. TRAITEMENT DU CFRD

10.1 Traitement médical nutritionnel

Les recommandations alimentaires pour les personnes atteintes de CFRD sont très différentes de celles destinées aux personnes atteintes de DT1 ou de DT2 (tableau 4), d'abord parce que les besoins de ces populations sont très différents et ensuite, parce que le risque de maladie cardiovasculaire est faible dans le CFRD.¹⁵⁷ Les personnes atteintes de mucoviscidose, y compris celles qui présentent un CFRD, doivent suivre un régime hypercalorique, hyperlipidique et à forte teneur en sel. La restriction calorique n'est presque jamais appropriée (bien qu'elle puisse être envisagée chez des patients plus âgés en surpoids qui présentent des mutations correspondant à des formes plus légères de mucoviscidose, et dans le groupe – pour l'instant limité mais en pleine expansion – des personnes atteintes de mucoviscidose obèses). Pour les personnes sous insulinothérapie par pompe ou traitement par multi-injections quotidiennes, la comptabilisation des glucides est utile pour déterminer la dose d'insuline préprandiale. Les boissons sucrées sont généralement déconseillées. Bien que certaines personnes atteintes de CFRD adoptent une prise en charge uniquement nutritionnelle (sans insuline/traitement médical),¹⁵⁸ cette approche n'est pas recommandée.

10.2 Insulinothérapie

La carence en insuline étant la première caractéristique pathologique du CFRD, la substitution de l'insuline est le traitement médical recommandé.⁵

Tableau 3. Recommandations alimentaires pour le CFRD.^a

Calories	Les besoins standard sont de 120 à 150 % d'apports caloriques normaux pour l'âge et le sexe afin de prévenir la perte de poids
Lipides	40 % des apports énergétiques totaux
Glucides totaux	45 à 50 % des apports énergétiques totaux
Protéines	200 % des apports de référence pour une personne non atteinte de mucoviscidose
Sel	Besoin accru : apports sans restriction

Abréviations : CFRD : diabète lié à la mucoviscidose ; HEMT : thérapie par modulateurs de CFTR de haute efficacité.

^a Cette recommandation peut changer pour les personnes sous thérapie HEMT en raison de l'augmentation du surpoids chez ces patients.

Voir le chapitre 10 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur la prise en charge nutritionnelle de l'enfant et de l'adolescent diabétique.

L'insulinothérapie stabilise la fonction pulmonaire et améliore l'état nutritionnel des personnes atteintes de CFRD.^{22,159} Les principes généraux de l'insulinothérapie sont présentés dans le tableau 5. Lorsque ces personnes sont dans leur état de santé de référence, les besoins en insuline sont généralement modestes en raison de la persistance de la sécrétion d'insuline endogène (dose moyenne d'insuline < 0,5 à 0,8 unité/kg/jour chez l'adolescent et l'adulte).^{160,161} Lorsque la production d'insuline diminue, une hyperglycémie à jeun peut apparaître et les patients reçoivent généralement un traitement d'insuline basale-bolus avec une pompe ou une combinaison d'insuline basale à action lente et d'insuline à action rapide. Chez les personnes atteintes de CFRD sans hyperglycémie à jeun, l'essai CFRDT a démontré que l'insuline préprandiale à action rapide inversait la perte de poids chronique, et ce traitement est désormais considéré comme standard.²² Certaines personnes jeunes (en particulier celles qui consomment de petites quantités de glucides à différents moments de la journée) peuvent être traitées avec succès par de l'insuline basale seule.

10.2.1 Technologies avancées de prise en charge du diabète

Les pompes à insuline délivrent une perfusion sous-cutanée continue d'insuline à action rapide ou de courte durée. Elles peuvent être utilisées sans SGC ou en combinaison avec une SGC, en boucle ouverte (le patient saisit les valeurs de glycémie sur la pompe), semi-fermée (un algorithme de pompe augmente et réduit la dose d'insuline de façon autonome dans certaines circonstances) ou en boucle fermée hybride (l'algorithme contrôle presque totalement la dose d'insuline, avec des interventions minimales de l'utilisateur). Ces dispositifs ont révolutionné la prise en charge des enfants, des jeunes et des adultes atteints de DT1. Pour plus de détails, voir le chapitre 16 des recommandations de consensus 2022 de l'ISPAD sur les technologies de prise en charge du diabète : Administration d'insuline.

L'insulinothérapie par pompe sans SGC a été associée à une amélioration de la gestion de la glycémie et de la masse maigre dans de petites études, résultant essentiellement d'une meilleure couverture des repas et des en-cas chez les personnes atteintes de

CFRD.¹⁶² Une petite étude menée auprès d'adolescents et d'adultes atteints de CFRD a observé que la transition d'un système en boucle ouverte avec SGC vers un système en boucle semi-fermée était associée à une augmentation du pourcentage de temps dans la plage d'objectif sans augmentation des hypoglycémies.¹⁶³ Une étude pilote explorant un dispositif en boucle fermée chez trois patients atteints de CFRD a observé une amélioration du glucose moyen non significative (vraisemblablement en raison de la petite taille de l'échantillon), mais aussi une amélioration significative de la satisfaction à l'égard du traitement et une réduction du fardeau du traitement.¹⁶⁴ Une étude en cours vise cependant à approfondir l'évaluation de l'insulinothérapie par pompe en boucle fermée (clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03258853). Bien que les données probantes disponibles sur l'utilisation de ces dispositifs soient moins nombreuses pour le CFRD que pour le DT1, les résultats existants indiquent un réel bénéfice probable du recours à des technologies avancées de prise en charge du diabète lorsqu'elles sont disponibles.

10.2.2 Schémas thérapeutiques moins coûteux

Des schémas thérapeutiques d'insuline NPH (neutre protamine Hagedorn) et d'insuline ordinaire ont été combinés avec succès dans le CFRD. Leur principal inconvénient est l'impossibilité de faire varier les schémas NPH-insuline ordinaire, ce qui est problématique pour les personnes atteintes de mucoviscidose qui ont généralement des appétits variables. Une petite étude croisée incluant 19 sujets a été menée chez des personnes atteintes de CFRD pour comparer une dose unique d'insuline NPH à une dose unique d'insuline glargine ; elle a observé une prise de poids plus importante et une réduction plus marquée de la glycémie à jeun avec la glargine.¹⁶⁵ Il est important de conserver un support nutritionnel adéquat même lorsque les patients n'ont pas accès à des traitements spécifiques du diabète, et l'alimentation ne doit pas être restreinte pour tenter de traiter l'hyperglycémie. Les recommandations nutritionnelles spécifiques à la mucoviscidose doivent être suivies le plus possible, bien qu'il soit raisonnable de limiter les aliments riches en sucres simples à faible valeur nutritionnelle.

Tableau 4. Principes généraux de l'insulinothérapie dans le CFRD.

Principes généraux	<ul style="list-style-type: none"> • Les personnes atteintes de CFRD ont généralement besoin de 0,5 à 0,8 unité d'insuline par kg de poids corporel par jour dans leur état de santé habituel. Cette quantité augmente considérablement en cas de stress, de maladie, de corticothérapie systémique ou pendant la puberté. • En raison des effets cataboliques de la carence en insuline, l'objectif est d'administrer la quantité maximale d'insuline tolérée sans provoquer d'hypoglycémie. • Sélectionner le schéma d'insulinothérapie le plus adapté au mode de vie du patient et aux besoins de la prise en charge de sa mucoviscidose.
Insuline basale	<ul style="list-style-type: none"> • L'objectif est généralement d'environ 0,25 U par kg de poids corporel par 24 heures ; commencer avec la moitié de cette quantité et augmenter progressivement en fonction des mesures de glycémie à jeun.
Couverture des repas	<ul style="list-style-type: none"> • Une dose de départ courante est de 0,5 à 1 U d'insuline à action rapide pour 15 g de glucides consommés. Il peut être nécessaire d'utiliser des stylos ou des seringues délivrant une demi-unité. • La dose est ajustée par incréments de 0,5 U par tranche de 15 g de glucides pour atteindre les objectifs de glycémie postprandiale à deux heures. • Pour les patients très jeunes et ceux qui ne sont pas sûrs de ce qu'ils vont manger en raison de nausées ou d'une gastroparésie, la dose peut être administrée immédiatement après le repas (bien qu'une administration avant le repas soit toujours préférable, lorsque c'est possible, pour réduire l'hyperglycémie postprandiale). • Les personnes atteintes de CFRD qui ne présentent pas d'hyperglycémie à jeun peuvent être traitées avec de l'insuline préprandiale seule, de l'insuline basale seule ou les deux (en fonction de facteurs individuels, y compris des habitudes alimentaires).
Dose de correction (sensibilité)	<ul style="list-style-type: none"> • La correction préprandiale débute généralement à une dose de 0,5 à 1 U d'insuline à action rapide par tranche de 2,8 mmol/l (50 mg/dl) dépassant 8,3 mmol/l (150 mg/dl), et est ajustée selon les besoins.
Couverture de l'alimentation entérale nocturne	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentation entérale nocturne : les cycles d'alimentation de huit heures peuvent être traités avec une combinaison d'une dose unique d'insuline ordinaire/soluble plus une dose d'insuline intermédiaire NPH ou détémir. L'insuline ordinaire couvre la première moitié et l'insuline NPH la seconde moitié du cycle. Les cycles d'alimentation de 12 heures peuvent être couverts avec de l'insuline détémir. • Dose de départ : calculer le poids total en grammes de glucides dans l'alimentation, déterminer une dose d'insuline totale sur la base du rapport insuline-glucides (généralement 0,5 à 1 unité pour 15 g) et administrer la moitié de cette dose sous forme d'insuline ordinaire et la moitié sous forme d'insuline NPH pour un cycle d'alimentation de huit heures, ou la totalité de la dose sous forme d'insuline détémir pour un cycle de 12 heures. • Les mesures de glycémie après quatre heures d'alimentation servent à ajuster la dose d'insuline ordinaire ; les mesures à la fin du cycle servent à ajuster la dose d'insuline NPH. Si de l'insuline détémir est utilisée, la glycémie mesurée à la fin du cycle d'alimentation sert à ajuster la dose d'insuline. Dans certains cas, une petite quantité d'insuline à action rapide est également nécessaire au début pour la correction. • Ce type d'alimentation doit être considéré comme un très long repas. Ce schéma ne remplace pas l'insuline basale et les patients ne doivent prendre cette insuline que s'ils sont sous alimentation entérale nocturne.

**Prise en charge limitée
 en cas de ressources
 insuffisantes**

- En l'absence d'analogues de l'insuline disponibles, on peut utiliser de l'insuline NPH (isophane) et de l'insuline ordinaire ou soluble pour traiter le CFRD, en veillant cependant à éviter une hypoglycémie postprandiale tardive. Un schéma possible consiste à administrer de l'insuline NPH au coucher et de l'insuline ordinaire avec le petit-déjeuner, le déjeuner et le dîner, pour une personne qui consomme trois repas et trois en-cas par jour.
- Avec de l'insuline NPH ou ordinaire en multiples injections quotidiennes, deux tiers de la dose totale quotidienne (DTQ) sont administrés le matin, composés pour un tiers d'insuline ordinaire et pour les deux tiers restants de NPH. Le dernier tiers de la DTQ est administré le soir, composé pour moitié de NPH et pour moitié d'insuline ordinaire. La DTQ est calculée conformément aux principes généraux énoncés plus haut. L'insuline NPH a une durée d'action de huit heures, avec un pic bien marqué à quatre heures. Par conséquent, une personne recevant de l'insuline NPH doit prendre un déjeuner, puis un en-cas approprié avant le coucher, sous peine de risquer fortement une hypoglycémie sévère.
- Dans les environnements où les ressources sont insuffisantes, les bandelettes de test de surveillance de la glycémie sont souvent disponibles en quantité limitée. L'objectif est d'effectuer autant de tests que possible, en variant le moment entre les mesures à jeun et postprandiales à deux heures pour tenter d'obtenir un échantillon représentatif de l'efficacité des doses d'insuline.

Abréviations : CFRD : diabète lié à la mucoviscidose ; NPH : insuline neutre protamine Hagedorn.

10.3 Traitements non insuliniques

Les directives actuelles ne recommandent pas encore d'agents antidiabétiques oraux pour le traitement du CFRD. Cela est dû non seulement à l'importance de l'insuline dans le CFRD, mais aussi à des données disponibles insuffisantes pour recommander l'utilisation d'autres agents thérapeutiques antidiabétiques,¹⁶⁶ et à des préoccupations concernant leurs effets indésirables. De nouvelles données pourraient soutenir l'utilisation de médicaments autres que l'insuline dans des circonstances bien définies.^{167,168} Toutefois, seul un petit nombre d'études menées dans ce domaine sont disponibles pour orienter la pratique clinique.

L'essai CFRDT²² a randomisé des adultes atteints de mucoviscidose présentant une intolérance au glucose ou un CFRD sans hyperglycémie à jeun pour recevoir plusieurs injections quotidiennes d'insuline asparte préprandiale, de l'insulinosécrétagogue répaglinide par voie orale ou un placebo par voie orale. L'IMC est resté sous-optimal dans le groupe placebo, a augmenté temporairement dans le groupe répaglinide et a augmenté de façon continue dans le groupe insuline. Par comparaison, les résultats d'une récente étude multicentrique européenne (comparant plusieurs injections quotidiennes d'insuline ordinaire et de répaglinide chez des enfants et des adultes atteints de mucoviscidose) n'ont pas montré de différence pour l'HbA1c, l'IMC, la fonction pulmonaire ou les effets indésirables après deux ans.¹⁶⁷ Ces résultats doivent donc être interprétés avec prudence.¹⁶⁹ Dans ces deux ECR^{167,170} le taux d'abandon était élevé (environ 20 % à 12 mois), la dose d'insuline n'était pas précisée¹⁷⁰ ou était variable¹⁶⁷ et les résultats des groupes sous insulinothérapie peuvent avoir été dégradés par un dosage inadéquat et une utilisation sous-optimale de l'insuline. Une récente revue Cochrane a conclu qu'il n'existe actuellement pas suffisamment d'éléments prouvant qu'un agent quelconque offre un avantage distinctif par rapport à un autre dans le CFRD.¹⁶⁸

On peut cependant évoquer des préoccupations théoriques plausibles quant aux thérapies non insuliniques. Il est possible que les insulinosécrétagogues accélèrent la perte de cellules β en cas de stress existant.¹⁷¹ Il est peu probable que des agents réduisant l'insulinorésistance soient efficaces dans le CFRD car cette résistance

n'est pas la principale étiologie du CFRD, mais cela pourrait changer si les taux d'obésité continuent d'augmenter avec les thérapies HEMT. De plus, les insulinosensibilisateurs peuvent s'avérer particulièrement inacceptables dans la mucoviscidose en raison de leurs effets indésirables gastro-intestinaux (metformine) et d'ostéoporose (thiazolidinédione), pour lesquels les personnes atteintes de mucoviscidose présentent déjà un risque accru. Des études sont en cours (NCT01851694) sur des agents incrétinomimétiques tels que les agonistes des récepteurs du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) ou les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4), et de petites études montrent que les agonistes du GLP-1 augmentent la sécrétion d'insuline chez les personnes atteintes de mucoviscidose qui présentent une intolérance au glucose.¹⁷² Toutefois, un ECR examinant les effets de la sigagliptine (inhibiteur de DPP-4) sur la fonction des îlots chez des personnes atteintes de mucoviscidose présentant une insuffisance pancréatique et une tolérance au glucose anormale n'a pas observé d'amélioration des excursions de glucose liées aux repas ni de la réponse de l'insuline.¹⁷³

10.4 Traitement des personnes atteintes de mucoviscidose présentant une tolérance au glucose anormale

De petites études non contrôlées suggèrent que l'insulinothérapie pourrait être bénéfique pour les personnes qui présentent une intolérance au glucose.^{159,174-176} Cependant, il n'existe pas de données définitives sur les bénéfices de l'insulinothérapie pour les personnes atteintes de mucoviscidose sans diagnostic de diabète. Ce point a été défini comme une question de recherche hautement prioritaire,⁵ et deux grandes études aux États-Unis et en Australie (essai CF-IDEA, clinicaltrials.gov : NCT01100892, et *The impact of Insulin Therapy on Protein Turnover in Pre-Diabetic Cystic Fibrosis Patients*, clinicaltrials.gov : NCT02496780) sont en cours sur ce sujet.

On peut aussi mentionner de petites études non contrôlées ou des rapports de cas sur les effets de l'insulinosécrétagogue tolbutamide chez des enfants atteints de mucoviscidose ayant une tolérance normale au glucose,¹⁷⁷ montrant une amélioration de l'homéostasie du glucose, de la croissance linéaire et de la masse maigre corporelle, et

sur les effets de la sulfonylurée glipizide,¹⁷⁸ montrant une amélioration de l'HbA1C et une diminution de la glycosurie, mais aucun changement de l'IMC.

11. QUALITÉ DE VIE ET PERSPECTIVES DES PERSONNES ATTEINTES DE MUCOVISCIDOSE

Un diagnostic de CFRD complique la prise en charge médicale d'une affection déjà complexe en augmentant les besoins de traitement et, pour les personnes dont la fonction pulmonaire a été nettement améliorée par une thérapie HEMT, le diabète peut devenir la principale maladie chronique à gérer.

Les données de la littérature décrivent des effets disparates du CFRD sur la qualité de vie liée à la santé (HR-QoL). Une étude de Tierney *et al.* (2008) n'a pas observé de différence dans la HR-QoL imputable à l'hypoglycémie du CFRD par comparaison avec le DT1, malgré des taux similaires d'hypoglycémie.¹⁷⁹ Havermans *et al.*¹⁸⁰ n'ont pas non plus identifié d'association entre CFRD et fardeau du traitement, et Dill *et al.* ont rapporté que le CFRD n'est pas un prédicteur significatif de HR-QoL.¹⁸¹ À l'inverse, Kwong *et al.* ont décrit une association négative significative entre différents profils glycémiques et le fardeau du traitement, la détérioration de la glycémie étant associée à une augmentation du fardeau.¹⁸² Abbott *et al.*¹⁸³ ont suivi 234 participants âgés de 14 à 48 ans sur une période de 12 ans et ont conclu qu'un diagnostic de CFRD avait une importance dans plus de la moitié des domaines évalués par le score de HR-QoL. D'autres études longitudinales à grande échelle sont requises pour explorer plus avant les effets cumulés d'une deuxième maladie chronique sur la santé mentale des patients, sur le fardeau de la prise en charge et sur la qualité de vie. Quoi qu'il en soit, les prestataires doivent garder à l'esprit les effets négatifs possibles du diagnostic sur le bien-être global des personnes atteintes de CFRD.

Références:

- Ibarra-Gonzalez I, Campos-Garcia FJ, Herrera-Perez LDA, et al. Newborn cystic fibrosis screening in southeastern Mexico: Birth prevalence and novel CFTR gene variants. *J Med Screen*. Sep 2018;25(3):119-125. doi:10.1177/0969141317722808
- Chamnan P, Shine BS, Haworth CS, Bilton D, Adler AI. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. Feb 2010;33(2):311-6. doi:10.2337/dc09-1215
- 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*. Sep 2000;162(3 Pt 1):891-5. doi:10.1164/ajrccm.162.3.9904075
- 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*. Jan 15 2015;191(2):194-200. doi:10.1164/rccm.201403-0576OC
- Moran A, Brunzell C, Cohen RC, 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*. Dec 2010;33(12):2697-708. doi:10.2337/dc10-1768
- Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ*. Sep 9 1995;311(7006):655-9.
- Chan CL, Hope E, Thurston J, et al. Hemoglobin A1c Accurately Predicts Continuous Glucose Monitoring-Derived Average Glucose in Youth and Young Adults With Cystic Fibrosis. *Diabetes Care*. Jul 2018;41(7):1406-1413. doi:10.2337/dc17-2419
- Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson RP. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *J Pediatr*. May 1991;118(5):715-23. doi:10.1016/s0022-3476(05)80032-0
- Wooldridge JL, Szczesniak RD, Fenchel MC, Elder DA. Insulin secretion abnormalities in exocrine pancreatic sufficient cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. Nov 2015;14(6):792-7. doi:10.1016/j.jcf.2015.02.009
- Moreau F, Weiller MA, Rosner V, et al. Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis patients according to the glucose tolerance. *Horm Metab Res*. Jul 2008;40(7):502-6. doi:10.1055/s-2008-1062723
- Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med*. Jul 2004;21(7):691-6. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01219.x
- O'Riordan SM, Hindmarsh P, Hill NR, et al. Validation of continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis: a prospective cohort study. *Diabetes Care*. Jun 2009;32(6):1020-2. doi:10.2337/dc08-1925
- Scheuing N, Holl RW, Dockter G, et al. Diabetes in cystic fibrosis: multicenter screening results based on current guidelines. *PLoS One*. 2013;8(12):e81545. doi:10.1371/journal.pone.0081545
- Frohnert BI, Ode KL, Moran A, et al. Impaired fasting glucose in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. Dec 2010;33(12):2660-4. doi:10.2337/dc10-0613
- Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, et al. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*. May 2007;30(5):1056-61. doi:10.2337/dc06-1576
- Piona C, Volpi S, Zusi C, et al. Glucose Tolerance Stages in Cystic Fibrosis Are Identified by a Unique Pattern of Defects of Beta-Cell Function. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 25 2021;106(4):e1793-e1802. doi:10.1210/clinem/dgaa932
- Scheuing N, Holl RW, Dockter G, et al. High variability in oral glucose tolerance among 1,128 patients with cystic fibrosis: a multicenter screening study. *PLoS One*. 2014;9(11):e112578. doi:10.1371/journal.pone.0112578
- Sterescu AE, Rhodes B, Jackson R, et al. Natural history of glucose intolerance in patients with cystic fibrosis: ten-year prospective observation program. *J Pediatr*. Apr 2010;156(4):613-7. doi:10.1016/j.jpeds.2009.10.019
- Hardin DS, Rice J, Cohen RC, Ellis KJ, Nick JA. The metabolic effects of pregnancy in cystic fibrosis. *Obstet Gynecol*. Aug 2005;106(2):367-75. doi:10.1097/01.AOG.0000172421.04007.74
- Olesen HV, Drevinek P, Gulmans VA, et al. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome; Olesen et al. *J Cyst Fibros*. Mar 2020;19(2):321-327. doi:10.1016/j.jcf.2019.10.009
- Foundation CF. 2020 Annual Data Report - Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2021;
- Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. Sep 2009;32(9):1626-31. doi:10.2337/dc09-0586
- Iannucci A, Mukai K, Johnson D, Burke B. Endocrine pancreas in cystic fibrosis: an immunohistochemical study. *Hum Pathol*. Mar 1984;15(3):278-84. doi:10.1016/s0046-8177(84)80191-4
- Lohr M, Goertchem P, Nizze H, et al. CF associated islet changes may provide a basis for diabetes. *Virchows Archiv A Pathol Anat Histopathol*. 1989;414:179-185.
- Couce M, O'Brien TD, Moran A, Roche PC, Butler PC. Diabetes mellitus in cystic fibrosis is characterized by islet amyloidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 1996;81(3):1267-72. doi:10.1210/jcem.81.3.8772610
- Bogdani M, Blackman SM, Ridaura C, Bellocq JP, Powers AC, Aguilar-Bryan L. Structural abnormalities in islets from very young children with cystic fibrosis may contribute to cystic fibrosis-related diabetes. *Sci Rep*. Dec 8 2017;7(1):17231. doi:10.1038/s41598-017-17404-z
- Hart NJ, Aramandla R, Poffenberger G, et al. Cystic fibrosis-related diabetes is caused by islet loss and inflammation. *JCI Insight*. Apr 19 2018;3(8) doi:10.1172/jci.insight.98240
- Hull RL, Gibson RL, McNamara S, et al. Islet Interleukin-1beta Immunoreactivity Is an Early Feature of Cystic Fibrosis That May Contribute to beta-Cell Failure. *Diabetes Care*. Apr 2018;41(4):823-830. doi:10.2337/dc17-1387
- Gottlieb PA, Yu L, Babu S, et al. No relation between cystic fibrosis-related diabetes and type 1 diabetes autoimmunity. *Diabetes Care*. Aug 2012;35(8):e57. doi:10.2337/dc11-2327
- Bismuth E, Laborde K, Taupin P, et al. Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity, and death in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. Apr 2008;152(4):540-5, 545 e1. doi:10.1016/j.jpeds.2007.09.025
- Holl RW, Wolf A, Thon A, et al. Insulin resistance with altered secretory kinetics and reduced proinsulin in cystic fibrosis patients. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. Aug 1997;25(2):188-93. doi:10.1097/00005176-199708000-00010
- Lanng S, Thorsteinsson B, Pociot F, et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: genetic and immunological markers. *Acta Paediatr*. Feb 1993;82(2):150-4. doi:10.1111/j.1651-2227.1993.tb12628.x
- De Schepper J, Dab I, Derde MP, Loeb H. Oral glucose tolerance testing in cystic fibrosis: correlations with clinical parameters and glycosylated haemoglobin determinations. *European journal of pediatrics*. Apr 1991;150(6):403-6. doi:10.1007/bf02093718
- Battezzati A, Mari A, Zazzeron L, et al. Identification of insulin secretory defects and insulin resistance during oral glucose tolerance test in a cohort of cystic fibrosis patients. *Eur J Endocrinol*. Jul 2011;165(1):69-76. doi:10.1530/EJE-10-1003
- Hamdi I, Payne SJ, Barton DE, et al. Genotype analysis in cystic fibrosis in relation to the occurrence of diabetes mellitus. *Clinical genetics*. Apr 1993;43(4):186-9. doi:10.1111/j.1399-0004.1993.tb04445.x
- Yi Y, Norris AW, Wang K, et al. Abnormal Glucose Tolerance in Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Oct 15 2016;194(8):974-980. doi:10.1164/rccm.201512-2518OC
- 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*. Jan 2017;66(1):134-144. doi:10.2337/db16-0394
- Lanng S, Thorsteinsson B, Roder ME, Nerup J, Koch C. Insulin sensitivity and insulin clearance in cystic fibrosis patients with normal and diabetic glucose tolerance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Aug 1994;41(2):217-23.
- Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes*. Aug 1994;43(8):1020-6. doi:10.2337/diab.43.8.1020
- Hardin DS, LeBlanc A, Para L, Seilheimer DK. Hepatic insulin resistance and defects in substrate utilization in cystic fibrosis. *Diabetes*. May 1999;48(5):1082-7. doi:10.2337/diabetes.48.5.1082
- Cucinotta D, De Luca F, Gigante A, et al. No changes of insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with different degrees of glucose tolerance: an epidemiological and longitudinal study. *Eur J Endocrinol*. Mar 1994;130(3):253-8. doi:10.1530/eje.0.1300253
- Colomba J, Boudreau V, Lehoux-Dubois C, et al. The main mechanism associated with progression of glucose intolerance in older patients with cystic fibrosis is insulin resistance and not reduced insulin secretion

- capacity. *J Cyst Fibros*. Jul 2019;18(4):551-556. doi:10.1016/j.jcf.2019.01.009
43. Kutney KA, Sandouk Z, Desimone M, Moheet A. Obesity in cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol*. Dec 2021;26:100276. doi:10.1016/j.jcte.2021.100276
 44. Lam AN, Aksit MA, Vecchio-Pagan B, et al. Increased expression of anion transporter SLC26A9 delays diabetes onset in cystic fibrosis. *J Clin Invest*. Jan 2 2020;130(1):272-286. doi:10.1172/JCI129833
 45. Segerstolpe A, Palasantza A, Eliasson P, et al. Single-Cell Transcriptome Profiling of Human Pancreatic Islets in Health and Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. Oct 11 2016;24(4):593-607. doi:10.1016/j.cmet.2016.08.020
 46. Baron M, Veres A, Wolock SL, et al. A Single-Cell Transcriptomic Map of the Human and Mouse Pancreas Reveals Inter- and Intra-cell Population Structure. *Cell Syst*. Oct 26 2016;3(4):346-360 e4. doi:10.1016/j.cels.2016.08.011
 47. Sun X, Yi Y, Xie W, et al. CFTR Influences Beta Cell Function and Insulin Secretion Through Non-Cell Autonomous Exocrine-Derived Factors. *Endocrinology*. Oct 1 2017;158(10):3325-3338. doi:10.1210/en.2017-00187
 48. Edlund A, Esguerra JL, Wendt A, Flodstrom-Tullberg M, Eliasson L. CFTR and Anoctamin 1 (ANO1) contribute to cAMP amplified exocytosis and insulin secretion in human and murine pancreatic beta-cells. *BMC Med*. May 28 2014;12:87. doi:10.1186/1741-7015-12-87
 49. Scully KJ, Marchetti P, Sawicki GS, et al. The effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Sep 13 2021;doi:10.1016/j.jcf.2021.09.001
 50. Kelly A, De Leon DD, Sheikh S, et al. Islet Hormone and Incretin Secretion in Cystic Fibrosis after Four Months of Ivacaftor Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. Feb 1 2019;199(3):342-351. doi:10.1164/rccm.201806-1018OC
 51. 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*. Jan 2020;19(1):68-79. doi:10.1016/j.jcf.2019.05.015
 52. 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*. Sep 2020;19(5):712-716. doi:10.1016/j.jcf.2020.03.002
 53. Moheet A, Beisang D, Zhang L, et al. Lumacaftor/ivacaftor therapy fails to increase insulin secretion in F508del/F508del CF patients. *J Cyst Fibros*. Mar 2021;20(2):333-338. doi:10.1016/j.jcf.2020.09.001
 54. Nichols DP, Donaldson SH, Frederick CA, et al. PROMISE: Working with the CF community to understand emerging clinical and research needs for those treated with highly effective CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros*. Mar 2021;20(2):205-212. doi:10.1016/j.jcf.2021.02.003
 55. Blackman SM, Hsu S, Ritter SE, et al. A susceptibility gene for type 2 diabetes confers substantial risk for diabetes complicating cystic fibrosis. *Diabetologia*. Sep 2009;52(9):1858-65. doi:10.1007/s00125-009-1436-2
 56. Aksit MA, Pace RG, Vecchio-Pagan B, et al. Genetic Modifiers of Cystic Fibrosis-Related Diabetes Have Extensive Overlap With Type 2 Diabetes and Related Traits. *J Clin Endocrinol Metab*. May 1 2020;105(5):doi:10.1210/clinem/dgz102
 57. Blackman SM, Commander CW, Watson C, et al. Genetic modifiers of cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes*. Oct 2013;62(10):3627-35. doi:10.2337/db13-0510
 58. Derbel S, Doumaguec C, Hubert D, et al. Calpain 10 and development of diabetes mellitus in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Jan 2006;5(1):47-51. doi:10.1016/j.jcf.2005.09.011
 59. Moran A, Milla C, Ducret R, Nair KS. Protein metabolism in clinically stable adult cystic fibrosis patients with abnormal glucose tolerance. *Diabetes*. Jun 2001;50(6):1336-43. doi:10.2337/diabetes.50.6.1336
 60. Rolon MA, Benali K, Munck A, et al. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr*. Aug 2001;90(8):860-7.
 61. Braun AT, Merlo CA. Cystic fibrosis lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med*. Nov 2011;17(6):467-72. doi:10.1097/MCP.0b013e32834b8b8db
 62. Bradbury RA, Shirkhedkar D, Glanville AR, Campbell LV. Prior diabetes mellitus is associated with increased morbidity in cystic fibrosis patients undergoing bilateral lung transplantation: an 'orphan' area? A retrospective case-control study. *Intern Med J*. Jun 2009;39(6):384-8. doi:10.1111/j.1445-5994.2008.01786.x
 63. Belle-van Meerkerk G, van de Graaf EA, Kwakkel-van Erp JM, et al. Diabetes before and after lung transplantation in patients with cystic fibrosis and other lung diseases. *Diabet Med*. Aug 2012;29(8):e159-62. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03676.x
 64. Hadjiiladis 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*. Dec 2005;19(6):773-8. doi:10.1111/j.1399-0012.2005.00420.x
 65. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr*. May 2005;146(5):681-7. doi:10.1016/j.jpeds.2004.12.039
 66. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr*. Mar 1988;112(3):373-7. doi:10.1016/s0022-3476(88)80315-9
 67. Rosenecker J, Hofler R, Steinkamp G, et al. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis: the impact of diabetes mellitus on pulmonary function and clinical outcome. *Eur J Med Res*. Aug 27 2001;6(8):345-50.
 68. Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care*. Sep 2005;28(9):2141-4. doi:10.2337/diacare.28.9.2141
 69. Sims EJ, Green MW, Mehta A. Decreased lung function in female but not male subjects with established cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*. Jul 2005;28(7):1581-7. doi:10.2337/diacare.28.7.1581
 70. Kien CL, Zipf WB, Horswill CA, Denne SC, McCoy KS, O'Dorisio TM. Effects of feeding on protein turnover in healthy children and in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. Oct 1996;64(4):608-14. doi:10.1093/ajcn/64.4.608
 71. Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbaugh S, Para L, Seilheimer DK. Proteolysis associated with insulin resistance in cystic fibrosis. *Pediatrics*. Mar 1998;101(3 Pt 1):433-7. doi:10.1542/peds.101.3.433
 72. Moran A, Basu R, Milla C, Jensen MD. Insulin regulation of free fatty acid kinetics in adult cystic fibrosis patients with impaired glucose tolerance. *Metabolism*. Nov 2004;53(11):1467-72. doi:10.1016/j.metabol.2004.06.015
 73. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, et al. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Apr 2007;6(2):101-9. doi:10.1016/j.jcf.2006.03.009
 74. Ntimbane T, Krishnamoorthy P, Huot C, et al. Oxidative stress and cystic fibrosis-related diabetes: a pilot study in children. *J Cyst Fibros*. Sep 2008;7(5):373-84. doi:10.1016/j.jcf.2008.01.004
 75. Suratwala D, Chan JS, Kelly A, et al. Nocturnal saturation and glucose tolerance in children with cystic fibrosis. *Thorax*. Jul 2011;66(7):574-8. doi:10.1136/thx.2010.142141
 76. Hunt WR, Zughair SM, Guentert DE, et al. Hyperglycemia impedes lung bacterial clearance in a murine model of cystic fibrosis-related diabetes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. Jan 1 2014;306(1):L43-9. doi:10.1152/ajplung.00224.2013
 77. Bengtson CD, He J, Kim MD, Salathe MA. Cystic Fibrosis-related Diabetes Is Associated with Worse Lung Function Trajectory despite Ivacaftor Use. *Am J Respir Crit Care Med*. Dec 1 2021;204(11):1343-1345. doi:10.1164/rccm.202104-1060LE
 78. Andersen HU, Lanng S, Pressler T, Laugesen CS, Mathiesen ER. Cystic fibrosis-related diabetes: the presence of microvascular diabetes complications. *Diabetes Care*. Dec 2006;29(12):2660-3. doi:10.2337/dc06-0654
 79. Roberts R, Speight L, Lee J, et al. Retinal screening of patients with cystic fibrosis-related diabetes in Wales -- a real eye opener. *J Cyst Fibros*. Mar 2015;14(2):282-4. doi:10.1016/j.jcf.2014.07.014
 80. Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Smyth AR, Goss CH. Risk factors for chronic kidney disease in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Nov 15 2011;184(10):1147-52. doi:10.1164/rccm.201105-0932OC
 81. Onady GM, Farinet CL. An adult cystic fibrosis patient presenting with persistent dyspnea: case report. *BMC Pulm Med*. May 8 2006;6:9. doi:10.1186/1471-2466-6-9
 82. Florea VG, Florea ND, Sharma R, et al. Right ventricular dysfunction in adult severe cystic fibrosis. *Chest*. Oct 2000;118(4):1063-8. doi:10.1378/chest.118.4.1063
 83. Perrin FC, Serino W. Ischaemic heart disease--a new issue in cystic fibrosis? *J R Soc Med*. Jul 2010;103 Suppl 1:S44-8. doi:10.1258/jrsm.2010.s11010
 84. Harindhanavudhi T, Wang Q, Dunitz J, Moran A, Moheet A. Prevalence and factors associated with overweight and obesity in adults with cystic fibrosis: A single-center analysis. *J Cyst Fibros*. Jan 2020;19(1):139-145. doi:10.1016/j.jcf.2019.10.004
 85. Gramegna A, Aliberti S, Contarini M, et al. Overweight and obesity in adults with cystic fibrosis: An Italian multicenter cohort study. *J Cyst Fibros*. May 27 2021;doi:10.1016/j.jcf.2021.05.002

86. Logue C, Smith C, Nath N, Beynon J, Tofeek K, Brennan AL. Prevalence of hypertension in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2020;19:S40.
87. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, et al. Elastic aortic properties in cystic fibrosis adults without cardiovascular risk factors: A case-control study. *Echocardiography.* Jun 2019;36(6):1118-1122. doi:10.1111/echo.14375
88. Hull JH, Ansley L, Bolton CE, et al. The effect of exercise on large artery haemodynamics in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* Mar 2011;10(2):121-7. doi:10.1016/j.jcf.2010.12.001
89. Figueroa V, Milla C, Parks EJ, Schwarzenberg SJ, Moran A. Abnormal lipid concentrations in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* Jun 2002;75(6):1005-11. doi:10.1093/ajcn/75.6.1005
90. Georgiopoulou VV, Denker A, Bishop KL, et al. Metabolic abnormalities in adults with cystic fibrosis. *Respirology.* Jul 2010;15(5):823-9. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01771.x
91. Ishimo MC, Belson L, Ziai S, et al. Hypertriglyceridemia is associated with insulin levels in adult cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* May 2013;12(3):271-6. doi:10.1016/j.jcf.2012.08.012
92. Nash EF, Stephenson A, Helm EJ, et al. Impact of lung transplantation on serum lipids in adults with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant.* Feb 2011;30(2):188-93. doi:10.1016/j.healun.2010.08.024
93. Bonhoure A, Potter KJ, Colomba J, et al. Peak glucose during an oral glucose tolerance test is associated with future diabetes risk in adults with cystic fibrosis. *Diabetologia.* Jun 2021;64(6):1332-1341. doi:10.1007/s00125-021-05423-5
94. Petersen MC, Begnel L, Wallendorf M, Litvin M. Effect of elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* Mar 2022;21(2):265-271. doi:10.1016/j.jcf.2021.11.012
95. Franck Thompson E, Watson D, Benoit CM, Landvik S, McNamara J. The association of pediatric cystic fibrosis-related diabetes screening on clinical outcomes by center: A CF patient registry study. *J Cyst Fibros.* Mar 2020;19(2):316-320. doi:10.1016/j.jcf.2019.07.010
96. Chan CL, Vigers T, Pyle L, Zeitler PS, Sagel SD, Nadeau KJ. Continuous glucose monitoring abnormalities in cystic fibrosis youth correlate with pulmonary function decline. *J Cyst Fibros.* Nov 2018;17(6):783-790. doi:10.1016/j.jcf.2018.03.008
97. 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.* Sep 2021;20(5):779-784. doi:10.1016/j.jcf.2021.01.002
98. White H, Morton AM, Peckham DG, Conway SP. Dietary intakes in adult patients with cystic fibrosis—do they achieve guidelines? *J Cyst Fibros.* Mar 2004;3(1):1-7. doi:10.1016/j.jcf.2003.12.002
99. Cheung MS, Bridges NA, Prasad SA, et al. Growth in children with cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Pulmonol.* Dec 2009;44(12):1223-5. doi:10.1002/ppul.21127
100. Ripa P, Robertson I, Cowley D, Harris M, Masters IB, Cotterill AM. The relationship between insulin secretion, the insulin-like growth factor axis and growth in children with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* Mar 2002;56(3):383-9. doi:10.1046/j.1365-2265.2002.01484.x
101. Hanna RM, Weiner DJ. Overweight and obesity in patients with cystic fibrosis: a center-based analysis. *Pediatr Pulmonol.* Jan 2015;50(1):35-41. doi:10.1002/ppul.23033
102. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, et al. Elxacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* Nov 7 2019;381(19):1809-1819. doi:10.1056/NEJMoa1908639
103. Armaghianian N, Hetherington J, Parameswaran V, et al. Hypoglycemia in cystic fibrosis during an extended oral glucose tolerance test. *Pediatr Pulmonol.* Dec 2020;55(12):3391-3399. doi:10.1002/ppul.25081
104. Kilberg MJ, Harris C, Sheikh S, et al. Hypoglycemia and Islet Dysfunction Following Oral Glucose Tolerance Testing in Pancreatic-Insufficient Cystic Fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* Oct 1 2020;105(10):3179-89. doi:10.1210/clinem/dgaa448
105. Aitken ML, Szkudlinska MA, Boyko EJ, Ng D, Utschneider KM, Kahn SE. Impaired counterregulatory responses to hypoglycaemia following oral glucose in adults with cystic fibrosis. *Diabetologia.* May 2020;63(5):1055-1065. doi:10.1007/s00125-020-05096-6
106. Armaghianian N, Markovic TP, Brand-Miller JC, Bye PTP, Moriarty CP, Steinbeck KS. Hypoglycaemia in cystic fibrosis: An analysis of a single centre adult cystic fibrosis clinic. *J Cyst Fibros.* Jul 2018;17(4):542-547. doi:10.1016/j.jcf.2017.11.015
107. Gaines H, Jones KR, Lim J, Medhi NF, Chen S, Scofield RH. Effect of CFTR modulator therapy on cystic fibrosis-related diabetes. *Journal of diabetes and its complications.* Jun 2021;35(6):107845. doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107845
108. Radike K, Molz K, Holl RW, Poeter B, Hebestreit H, Ballmann M. Prognostic relevance of hypoglycemia following an oral glucose challenge for cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care.* Apr 2011;34(4):e43. doi:10.2337/dc10-2286
109. Mannik LA, Chang KA, Annoh POK, 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.* Jul 2018;17(4):536-541. doi:10.1016/j.jcf.2018.03.009
110. Lanng S, Thorsteinsson B, Lund-Andersen C, Nerup J, Schiøtz PO, Koch C. Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and late diabetic complications. *Acta Paediatr.* Jan 1994;83(1):72-7.
111. Moran A, Pekow P, Grover P, 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.* Oct 2009;32(10):1783-8. doi:10.2337/dc09-0585
112. Mohan K, Israel KL, Miller H, Grainger R, Ledson MJ, Walshaw MJ. Long-term effect of insulin treatment in cystic fibrosis-related diabetes. *Respiration.* 2008;76(2):181-6. doi:10.1159/000110206
113. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr.* Aug 1994;83(8):849-53.
114. Konrad K, Thon A, Fritsch M, et al. Comparison of cystic fibrosis-related diabetes with type 1 diabetes based on a German/Austrian Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes Care.* Apr 2013;36(4):879-86. doi:10.2337/dc12-0807
115. Schmid K, Fink K, Holl RW, Hebestreit H, Ballmann M. Predictors for future cystic fibrosis-related diabetes by oral glucose tolerance test. *J Cyst Fibros.* Jan 2014;13(1):80-5. doi:10.1016/j.jcf.2013.06.001
116. Reynaud Q, Rabilloud M, Roche S, et al. Glucose trajectories in cystic fibrosis and their association with pulmonary function. *J Cyst Fibros.* May 2018;17(3):400-406. doi:10.1016/j.jcf.2017.09.010
117. Nguyen CQT, Denis MH, Chagnon M, Rabasa-Lhoret R, Mailhot G. Abnormal glucose tolerance in a pediatric cystic fibrosis cohort: Trends in clinical outcomes and associated factors in the preceding years. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* Jan 4 2021;31(1):277-285. doi:10.1016/j.numecd.2020.07.044
118. Ode KL, Frohnert B, Laguna T, et al. Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes.* Nov 2010;11(7):487-92. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00632.x
119. Mozzillo E, Raia V, Fattorusso V, et al. Glucose derangements in very young children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *Diabetes Care.* Nov 2012;35(11):e78. doi:10.2337/dc12-0459
120. Mozzillo E, Franceschi R, Piona C, et al. Diabetes and Prediabetes in Children With Cystic Fibrosis: A Systematic Review of the Literature and Recommendations of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (ISPED). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:673539. doi:10.3389/fendo.2021.673539
121. Chan CL, Pyle L, Vigers T, Zeitler PS, Nadeau KJ. Full The Relationship between Continuous Glucose Monitoring and OGTT in Youth and Young Adults with Cystic Fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* Sep 19 2021;doi:10.1210/clinem/dgab692
122. Nyirjesy SC, Sheikh S, Hadjilidiadis D, et al. beta-Cell secretory defects are present in pancreatic insufficient cystic fibrosis with 1-hour oral glucose tolerance test glucose \geq 155 mg/dL. *Pediatr Diabetes.* Nov 2018;19(7):1173-1182. doi:10.1111/ledi.12700
123. Sheikh S, Putt ME, Forde KA, Rubenstein RC, Kelly A. Elevation of one hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing. *Pediatr Pulmonol.* Oct 2015;50(10):963-9. doi:10.1002/ppul.23237
124. Brodsky J, Dougherty S, Makani R, Rubenstein RC, Kelly A. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. *Diabetes Care.* Feb 2011;34(2):292-5. doi:10.2337/dc10-1604
125. Hameed S, Morton JR, Jaffe A, et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care.* Feb 2010;33(2):221-6. doi:10.2337/dc09-1492 [pii]10.2337/dc09-1492

126. Coriati A, Ziai S, Lavoie A, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R. The 1-h oral glucose tolerance test glucose and insulin values are associated with markers of clinical deterioration in cystic fibrosis. *Acta Diabetol.* Jun 2016;53(3):359-66. doi:10.1007/s00592-015-0791-3
127. Prentice BJ, Chelliah A, Ooi CY, et al. Peak OGTT glucose is associated with lower lung function in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* Mar 2020;19(2):305-309. doi:10.1016/j.jcf.2019.05.005
128. Potter KJ, Reynaud Q, Boudreau V, et al. Combined Indeterminate and Impaired Glucose Tolerance Is a Novel Group at High Risk of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* Sep 27 2021;106(10):e3901-e3910. doi:10.1210/clinem/dgab384
129. 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.* Sep 11 2020;2111. doi:10.1016/j.jcf.2020.08.020
130. Potter KJ, Boudreau V, Shohoudi A, et al. Influence of pre-diabetic and pancreatic exocrine states on pulmonary and nutritional status in adults with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* Sep 2021;20(5):803-809. doi:10.1016/j.jcf.2020.11.022
131. Boudreau V, Reynaud Q, Denis A, et al. Impact of 1h oral glucose tolerance test on the clinical status of adult cystic fibrosis patients over a 4-year period. *PLoS One.* 2021;16(3):e0246897. doi:10.1371/journal.pone.0246897
132. Gilmour JA, Sykes J, EtcHELLS E, Tullis E. Cystic Fibrosis-Related Diabetes Screening in Adults: A Gap Analysis and Evaluation of Accuracy of Glycated Hemoglobin Levels. *Can J Diabetes.* Feb 2019;43(1):13-18. doi:10.1016/j.cjcd.2018.04.008
133. Coriati A, Elisha B, Virassamy Naik S, et al. Diagnosis of cystic fibrosis-related glucose abnormalities: Can we shorten the standard oral glucose tolerance test? *Appl Physiol Nutr Metab.* Dec 2013;38(12):1254-9. doi:10.1139/apnm-2013-0022
134. Boudreau V, Reynaud Q, Bonhoure A, Durieu I, Rabasa-Lhoret R. Validation of a Stepwise Approach Using Glycated Hemoglobin Levels to Reduce the Number of Required Oral Glucose Tolerance Tests to Screen for Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Adults. *Can J Diabetes.* Apr 2019;43(3):161-162. doi:10.1016/j.cjcd.2018.11.005
135. Yung B, Kemp M, Hooper J, Hodson ME. Diagnosis of cystic fibrosis related diabetes: a selective approach in performing the oral glucose tolerance test based on a combination of clinical and biochemical criteria. *Thorax.* Jan 1999;54(1):40-3. doi:10.1136/thx.54.1.40
136. Sheikh S, Localio AR, Kelly A, Rubenstein RC. Abnormal glucose tolerance and the 50-gram glucose challenge test in Cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* Jan 2020;doi:10.1016/j.jcf.2020.01.003
137. Tommerdahl KL, Brinton JT, Vigers T, Nadeau KJ, Zeitler PS, Chan CL. Screening for cystic fibrosis-related diabetes and prediabetes: Evaluating 1,5-anhydroglucitol, fructosamine, glycated albumin, and hemoglobin A1c. *Pediatr Diabetes.* Dec 2019;20(8):1080-1086. doi:10.1111/pedi.12914
138. Boudreau V, Coriati A, Desjardins K, Rabasa-Lhoret R. Glycated hemoglobin cannot yet be proposed as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros.* Mar 2016;15(2):258-60. doi:10.1016/j.jcf.2016.02.005
139. Darukhanavala A, Van Dessel F, Ho J, Hansen M, Kremer T, Alfego D. Use of hemoglobin A1c to identify dysglycemia in cystic fibrosis. *PLoS One.* 2021;16(4):e0250036. doi:10.1371/journal.pone.0250036
140. Holl RW, Buck C, Babka C, Wolf A, Thon A. HbA1c is not recommended as a screening test for diabetes in cystic fibrosis. *Diabetes Care.* Jan 2000;23(1):126.
141. Wagener JS, McNeill GC, Taussig LM, Corrigan JJ, Lemen R. Ferrokinetic and hematologic studies in cystic fibrosis patients. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* Summer 1983;5(2):153-60.
142. Scully KJ, Sherwood JS, Martin K, et al. Continuous Glucose Monitoring and HbA1c in Cystic Fibrosis: Clinical Correlations and Implications for CFRD Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov 29 2021;doi:10.1210/clinem/dgab857
143. 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.* Dec 2021;45(8):768-774. doi:10.1016/j.cjcd.2021.03.005
144. Burgess JC, Bridges N, Banya W, et al. HbA1c as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros.* Mar 2016;15(2):251-7. doi:10.1016/j.jcf.2015.03.013
145. Kinnaird KE, Sauerwein TJ. Lack of correlation between 1,5-anhydroglucitol assay and oral glucose tolerance test in patients with cystic fibrosis. *Endocr Pract.* Mar-Apr 2010;16(2):167-70. doi:10.4158/EP09149.0R
146. Chan CL, Vigers T, Pyle L, Zeitler PS, Sagel SD, Nadeau KJ. Continuous glucose monitoring abnormalities in cystic fibrosis youth correlate with pulmonary function decline. *J Cyst Fibros.* Mar 23 2018;doi:10.1016/j.jcf.2018.03.008
147. Prentice BJ, Ooi CY, Verge CF, Hameed S, Widger J. Glucose abnormalities detected by continuous glucose monitoring are common in young children with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* Feb 2020;doi:10.1016/j.jcf.2020.02.009
148. 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.* Jul 2014;13(4):478-84. doi:10.1016/j.jcf.2013.11.005
149. 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.* Nov 2019;18(6):869-873. doi:10.1016/j.jcf.2019.03.010
150. Giacobbe LE, Nguyen RH, Aguilera MN, et al. Effect of maternal cystic fibrosis genotype on diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol.* Dec 2012;120(6):1394-9. doi:http://10.1097/AOG.0b013e31826d7eca10.1097/aog.0b013e31826d7eca
151. Oxman R, Roe AH, Jagdeesh U, Putman MS. Gestational and pregestational diabetes in pregnant women with cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol.* Mar 2022;27:100289. doi:10.1016/j.jcte.2021.100289
152. Sidhaye A, Goldswieg B, Kaminski B, Blackman SM, Kelly A. Endocrine complications after solid-organ transplant in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* Oct 2019;18 Suppl 2:S111-S119. doi:10.1016/j.jcf.2019.08.019
153. Freeman AJ, Sellers ZM, Mazariegos G, et al. A Multidisciplinary Approach to Pretransplant and Posttransplant Management of Cystic Fibrosis-Associated Liver Disease. *Liver Transpl.* Apr 2019;25(4):640-657. doi:10.1002/lt.25421
154. Hasan S, Soltman S, Wood C, Blackman SM. The role of genetic modifiers, inflammation and CFTR in the pathogenesis of Cystic fibrosis related diabetes. *J Clin Transl Endocrinol.* Mar 2022;27:100287. doi:10.1016/j.jcte.2021.100287
155. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Mar 2020;8(3):226-238. doi:10.1016/S2213-8587(19)30412-7
156. Konrad K, Kapellen T, Lilienthal E, et al. Does beta-Cell Autoimmunity Play a Role in Cystic Fibrosis-Related Diabetes? Analysis Based on the German/Austrian Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation Registry. *Diabetes Care.* Aug 2016;39(8):1338-44. doi:10.2337/dc16-0020
157. Skolnik K, Levy RD, Wilcox PG, Quon BS. Coronary artery disease in cystic fibrosis: An emerging concern? *J Cyst Fibros.* Nov 2016;15(6):e70-e71. doi:10.1016/j.jcf.2016.09.010
158. Foundation CF. 2020 Annual Data Report 2021. *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*
159. Koloušková S, Zemková D, Bartošová J, et al. Low-dose insulin therapy in patients with cystic fibrosis and early-stage insulinopenia prevents deterioration of lung function: a 3-year prospective study. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM.* 2011;24(7-8):449-54. doi:10.1515/jpem.2011.050
160. Konrad K, Thon A, Fritsch M, et al. Comparison of cystic fibrosis-related diabetes with type 1 diabetes based on a German/Austrian Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes Care.* Apr 2013;36(4):879-86. doi:10.2337/dc12-0807
161. Sunni M, Bellin MD, Moran A. Exogenous insulin requirements do not differ between youth and adults with cystic fibrosis related diabetes. *Pediatr Diabetes.* Jun 2013;14(4):295-8. doi:10.1111/pedi.12014
162. Hardin DS, Rice J, Rice M, Rosenblatt R. Use of the insulin pump in treat cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros.* May 2009;8(3):174-8. doi:10.1016/j.jcf.2008.12.001
163. Scully KJ, Marchetti P, Sawicki GS, et al. The effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* Mar 2022;21(2):258-263. doi:10.1016/j.jcf.2021.09.001
164. Sherwood JS, Jafri RZ, Balliro CA, et al. Automated glycemic control with the bionic pancreas in cystic fibrosis-related diabetes: A pilot study. *J Cyst Fibros.* Jan 2020;19(1):159-161. doi:10.1016/j.jcf.2019.08.002
165. Grover P, Thomas W, Moran A. Glargine versus NPH insulin in cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros.* Mar 2008;7(2):134-6. doi:10.1016/j.jcf.2007.07.004

166. Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *The Cochrane database of systematic reviews*. Apr 18 2016;4:Cd004730. doi:10.1002/14651858.CD004730.pub4
167. Ballmann M, Hubert D, Assael BM, et al. Repaglinide versus insulin for newly diagnosed diabetes in patients with cystic fibrosis: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Feb 2018;6(2):114-121. doi:10.1016/s2213-8587(17)30400-x
168. Onady GM, Stolfi A. Drug treatments for managing cystic fibrosis-related diabetes. *The Cochrane database of systematic reviews*. Oct 19 2020;10(10):Cd004730. doi:10.1002/14651858.CD004730.pub5
169. Moran A. Cystic-fibrosis-related diabetes: time for oral drugs? *Lancet Diabetes Endocrinol*. Feb 2018;6(2):85-87. doi:10.1016/s2213-8587(17)30407-2
170. Moran A, Pekow P, Grover P, 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*. Oct 2009;32(10):1783-8. doi:10.2337/dc09-0585
171. Aston-Mourney K, Proietto J, Morahan G, Andrikopoulos S. Too much of a good thing: why it is bad to stimulate the beta cell to secrete insulin. *Diabetologia*. Apr 2008;51(4):540-5. doi:10.1007/s00125-008-0930-2
172. Nyirjesy SC, Peleckis AJ, Eiel JN, et al. Effects of GLP-1 and GIP on Islet Function in Glucose Intolerant, Pancreatic Insufficient Cystic Fibrosis. *Diabetes*. Jul 7 2022;doi:10.2337/db22-0399
173. Kelly A, Sheikh S, Stefanovski D, et al. Effect of Sitagliptin on Islet Function in Pancreatic Insufficient Cystic Fibrosis With Abnormal Glucose Tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. Aug 18 2021;106(9):2617-2634. doi:10.1210/clinem/dgab365
174. Bizzarri C, Lucidi V, Ciampalini P, Bella S, Russo B, Cappa M. Clinical effects of early treatment with insulin glargine in patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *J Endocrinol Invest*. Mar 2006;29(3):RC1-4. doi:10.1007/bf03345538
175. Hameed S, Morton JR, Field PI, et al. Once daily insulin detemir in cystic fibrosis with insulin deficiency. *Archives of disease in childhood*. May 2012;97(5):464-7. doi:10.1136/adc.2010.204636
176. 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. *Pediatric Diabetes*. May 2009;10(3):162-167. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00451.x
177. Zipf WB, Kien CL, Horswill CA, McCoy KS, O'Doriso T, Pinyerd BL. Effects of tolbutamide on growth and body composition of nondiabetic children with cystic fibrosis. *Pediatric research*. Oct 1991;30(4):309-14. doi:10.1203/00006450-199110000-00004
178. Culler FL, McKean LP, Buchanan CN, Caplan DB, Meacham LR. Glipizide treatment of patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. Apr 1994;18(3):375-8. doi:10.1097/00005176-199404000-00021
179. Tierney S, Webb K, Jones A, et al. Living with cystic fibrosis-related diabetes or type 1 diabetes mellitus: a comparative study exploring health-related quality of life and patients' reported experiences of hypoglycaemia. *Chronic Illn*. Dec 2008;4(4):278-88. doi:10.1177/1742395308094240
180. Havermans T, Vreys M, Proesmans M, De Boeck C. Assessment of agreement between parents and children on health-related quality of life in children with cystic fibrosis. *Child Care Health Dev*. Jan 2006;32(1):1-7. doi:10.1111/j.1365-2214.2006.00564.x
181. Dill EJ, Dawson R, Sellers DE, Robinson WM, Sawicki GS. Longitudinal trends in health-related quality of life in adults with cystic fibrosis. *Chest*. Sep 2013;144(3):981-989. doi:10.1378/chest.12-1404
182. Kwong E, Desai S, Chong L, et al. The impact of cystic fibrosis-related diabetes on health-related quality of life. *J Cyst Fibros*. Sep 2019;18(5):734-736. doi:10.1016/j.jcf.2019.03.007
183. Abbott J, Morton AM, Hurlley MA, Conway SP. Longitudinal impact of demographic and clinical variables on health-related quality of life in cystic fibrosis. *BMJ Open*. May 19 2015;5(5):e007418. doi:10.1136/bmjopen-2014-007418

12. COMPLÉMENT

12.1 Témoignages de patients jeunes sur l'expérience du CFRD

Il existe relativement peu de publications évaluant la HR-QoL chez les enfants et les jeunes atteints de CFRD. Inclure dans des recommandations l'expérience vécue de patients atteints de CFRD permet aux professionnels de santé de mieux appréhender les intrications et les difficultés que rencontrent ces patients, mais aussi les solutions trouvées. Ces témoignages sont présentés sous le prisme de l'autogestion prenant en compte, lorsque c'est possible, l'éducation et l'expérience de la vie de la personne pour mieux comprendre pourquoi elle a choisi un certain mode de gestion de son CFRD et en quoi cette comorbidité supplémentaire affecte sa qualité de vie au quotidien. Nous remercions les personnes qui ont partagé leur histoire avec nous pour leur générosité.

12.2 Personne 1 (États-Unis)

La personne 1 est une adolescente atteinte de CFRD, prise en charge avec une pompe à insuline en boucle semi-fermée et un capteur. Elle raconte : « [Le CFRD] a été un vrai combat, ça l'est encore aujourd'hui. On s'y habitue, on apprend à vivre avec. » À propos de la pompe et du capteur, elle reconnaît qu'ils ont considérablement simplifié son quotidien en lui permettant de « voir constamment [sa] glycémie, sans piqûre ni rien ». Elle souhaite également transmettre un message aux autres personnes atteintes de mucoviscidose, diabétiques ou non : « Ce sera difficile et vous n'aurez pas envie de vous en occuper. Mais si vous le faites, vous irez mieux. »

12.3 Personne 2 (Australie)

La personne 2 est une adolescente, Bella, qui vit dans une ferme dans le sud de l'Australie. À l'âge de 9 ans, on lui a diagnostiqué un CFRD au cours d'une hospitalisation planifiée dans le cadre de l'optimisation de la mucoviscidose, à la suite d'un déclin de la fonction pulmonaire et d'une perte de poids graduels. À l'époque, elle n'avait pas encore atteint l'âge auquel le dépistage de routine du CFRD est recommandé. Pendant son hospitalisation, on lui a dit qu'elle avait probablement un CFRD et on lui a fait boire « une boisson horrible, qui avait un goût de limonade sans bulles, en plus mauvais » (boisson de l'HGPO). Avec ses mots, elle raconte qu'on lui a dit qu'elle avait le « diabète » et qu'elle a eu l'impression que « sa vie avait changé pour toujours ». Le CFRD lui faisait peur, alors qu'elle n'avait jamais été effrayée par la mucoviscidose. À l'âge de 14 ans, elle remarque : « Je surveille ce que je mange, je vérifie si mes aliments contiennent des glucides » (Bella n'a pas appris à comptabiliser les glucides de manière formelle). « J'ai quatre injections d'insuline par jour, quand j'y pense » et « J'utilise mon nouveau lecteur de glycémie en continu pour surveiller mes taux de sucre. » Elle déclare que ce nouvel appareil est « formidable parce qu'il suffit de le coller sur mon bras pour voir les mesures affichées sur mon téléphone ». Elle raconte aussi qu'elle n'aimait pas se piquer le bout du doigt pour tester son taux de sucre et qu'elle a sauté de joie quand son éducateur diabète et son endocrinologue ont suggéré cette nouvelle technologie.