

Université de Montréal

**Effets d'un programme d'exercices aérobie et en
résistance, combinés, chez les patients atteints de fibrose
kystique, intolérants au glucose ou diabétiques**

par

Nadia Beaudoin

Département de Sciences Biomédicales

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc)
en Sciences Biomédicales

Mai, 2015

© Nadia Beaudoin, 2015

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Effets d'un programme d'exercices aérobie et en résistance, combinés, chez les patients atteints de fibrose kystique, intolérants au glucose ou diabétiques

Présenté par :
Nadia Beaudoin

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr François Tournoux, président-rapporteur
Dr Yves Berthiaume, directeur de recherche
Dr Rémi Rabasa-Lhoret, co-directeur
Dr Claude Poirier, membre du jury

RÉSUMÉ

La fibrose kystique (FK) est une des maladies rares la plus fréquente au Canada avec un âge médian de survie de 50.9 ans. Toutefois, l'amélioration de l'espérance de vie est associée à l'émergence de complications secondaires telles que le diabète associé à la FK (DAFK). Présent chez 25 à 40% des adultes, il augmente de 6 fois le risque de morbidité et de mortalité. Plusieurs études sur des populations atteintes de diabète de type 2 ont démontrés les bienfaits de programmes d'exercices combinés (aérobie et résistance) sur l'amélioration du contrôle glycémique. L'objectif de l'étude visait à déterminer si un programme d'exercices combinés permettait d'améliorer les anomalies de la tolérance au glucose et le contrôle glycémique chez les patients atteints de FK. **Méthodologie:** 18 adultes atteints de FK, sédentaires avec une intolérance au glucose ont été recrutés pour cette étude (8 hommes, 10 femmes, âge: 33 ± 9.4 ans, FEV₁ 71.5% pred ± 12.5 , IMC $23.57 \text{ kg/m}^2 \pm 3,4$). Les participants ont été assignés au hasard à un groupe contrôle ou exercice. Les tests suivants ont été réalisés avant et après l'intervention : VO₂max, HGPO, mesure de l'endurance et de la force musculaire, ainsi qu'un questionnaire sur la qualité de vie. **Résultats:** 14 participants ont complété le protocole. Les participants du groupe exercice ont amélioré leur valeur de glycémie plasmatique à la 2^e heure de l'HGPO (-2.34 ± 0.87 mmol/L; $p < 0.01$; CI 99.22%), à la 1^{re} heure de l'HGPO (-2.0 mmol/L; $p < 0.05$) et ont présenté une réduction de 17.2% ($p < 0.05$) de l'aire sous la courbe de glucose. **Conclusion:** Un programme d'exercices combinés améliore le contrôle glycémique chez les patients atteints de FK. Cette approche thérapeutique non-pharmacologique pourrait offrir une intervention ayant le potentiel de retarder l'apparition de DAFK.

Mots-clés : Diabète associé à la fibrose kystique, exercices combinés, tolérance au glucose.

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is one of the most common rare diseases in Canada with a median age of survival of 50.9 years. However, the improvement in life expectancy is associated with the emergence of secondary complications such as CF related diabetes (CFRD). Present in 25 to 40 % of adults, CFRD is associated with decreased lung function and weight as well as a 6 times increase in risk of morbidity and mortality. CFRD is primarily caused by insulinopenia, however, insulin resistance contribution remains controversial in CF. Recent studies in type 2 diabetes described an improvement of glycemic control in patients undertaking combined exercise program (aerobic & resistance). In CF, an improvement in insulin sensitivity may result in improved glucose tolerance. There is currently no study demonstrating that exercise improves glucose tolerance in patients with CF. The aim of this study is to determine, in CF patients, if a combined exercise program is beneficial to improve glucose values at the 2nd hour of the OGTT.

Method: 18 sedentary adults with CF and with abnormal glucose tolerance were recruited for this study (8 men, 10 women, age: 33 ± 9.4 years, FEV₁ 71.5% pred \pm 12.5, BMI 23.57 kg/m² \pm 3.4). Participants were randomly assigned to a control or exercise group. VO₂max, OGTT, muscular endurance and strength, and quality of life were measured pre and post intervention. **Results:** 14 participants completed the protocol. Participants from exercise group improved their plasmatic glucose at the 2nd hour of OGTT (-2.34 ± 0.87 mmol/L; $p < 0.01$; CI 99.22%), at 1st hour of OGTT (-2.0 mmol/L; $p < 0.05$) and presented a reduction of 17.2% ($p < 0.05$) in the total glucose area under the curve. **Conclusion:** Combined exercise program improves glycemic control in CF patients. This non pharmacological approach could have the potential to delay the onset of CFRD.

Keywords: cystic fibrosis related diabetes, combined exercise, glucose tolerance.

TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ.....	iii
ABSTRACT	iv
TABLE DES MATIERES.....	v
LISTE DES TABLEAUX	vii
LISTE DES FIGURES.....	viii
DEDICACE.....	ix
REMERCIEMENTS	x
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS :	xi
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION.....	1
1 Historique et définition	1
1.1 Espérance de vie	2
1.2 Gène CFTR.....	2
1.3 Pathophysiologie.....	4
1.3.1 Voies respiratoires.....	5
1.3.2 Le pancréas.....	6
1.3.2.1 Pancréas exocrine	7
1.3.2.2 Pancréas endocrine et DAFK	7
1.4 Diabète associé à la FK : un problème clinique significatif.....	9
1.4.1 Diagnostic du DAFK.....	10
1.4.2 Anomalies de la tolérance au glucose en FK, intérêt des temps intermédiaires	11
1.4.2.1 Déclin du poids et de la fonction pulmonaire	12
1.5 L'inflammation en FK	14
2 L'activité physique.....	17
2.1 Réponses physiologiques des organes à l'exercice	17
2.2 Fibrose Kystique et capacité d'effort.....	19
2.3 Impact de l'activité physique en FK.....	20
2.4 Activité physique et inflammation	22
2.5 Diabète de type 2 et Activité Physique.....	23
2.6 DAFK et Activité Physique.....	25
CHAPITRE 2 : OBJECTIFS ET HYPOTHÈSE DE RECHERCHE.....	27
1. Hypothèse de recherche.....	27

1.1	Objectif primaire	27
1.2	Objectifs secondaires.....	27
CHAPITRE 3 : ARTICLE SCIENTIFIQUE EN PRÉPARATION.....		28
1.	Ma contribution	28
2.	Article 1	29
CHAPITRE 4 : DISCUSSION ET PERPECTIVES		57
1.	Discussion.....	57
1.1	Participants	57
1.2	Glycémie à la 2 ^e heure de l’HGPO et insulinémie	58
1.3	Profil inflammatoire	62
1.4	Paramètres de la condition physique	64
2.	Limites de l’étude.....	66
3.	Perspectives	67
CHAPITRE 5 : CONCLUSION.....		70
RÉFÉRENCES.....		71
ANNEXE.....		xc

LISTE DES TABLEAUX

Table 1. Classification de la tolérance au glucose, d'après un test d'HGPO, chez les patients avec la FK	p. 11
---	-------

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Mode de transmission du gène défectueux de la FK..... p. 2

Figure 2 : Les classes de mutation du CFTR et leurs effets.....p. 4

Figure 3 : Les organes atteints par la FK.....p. 5

Figure 4 : Cercle vicieux d'inflammation et impact chez les FK.....p. 15

DEDICACE

« Le futur appartient à ceux qui croient en la beauté de leurs rêves. »

Auteur anonyme

REMERCIEMENTS

Tout d'abord un remerciement spécial à mes participants qui ont bien adhéré au projet et qui en sont ressortis gagnants. Ce projet n'aurait pas été possible sans vous. J'adresse de profonds et sincères remerciements à mon directeur et co-directeur de maîtrise, le Dr Yves Berthiaume et le Dr Rémi Rabasa-Lhoret, pour leur aide et soutien dans l'accomplissement de cette maîtrise. Ils ont su me guider tout au long de cette aventure, merci pour le soutien, les conseils, la patience et la disponibilité dont vous avez fait preuve. Vous m'avez transmis des valeurs telles que la motivation, l'ardeur au travail, les bienfaits du travail d'équipe et le désir d'aller plus loin dans la recherche. Je vous exprime toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude. J'adresse mes sincères remerciements aux deux équipes des laboratoires pour les encouragements et les conseils prodigués à mon égard. Je remercie particulièrement Corinne Suppère, kinésiologue, pour son aide, son assistance et ses précieux conseils durant les tests d'évaluation physique, de même qu'Adèle Coriati et Guillaume Bouvet pour leurs précieux conseils de rédaction et leur aide dans l'analyse des données. Je remercie spécialement Mme Anne-Marie Lavoie-Pilote, mon infirmière préférée, pour sa gentillesse et son support dans la réalisation des HGPO ainsi que sa disponibilité au quotidien. Merci à Dr Poirier et à Dr Tournoux qui ont gentiment accepté d'évaluer ce mémoire. Merci aux organismes subventionnaires qui ont cru en mon projet et qui m'ont octroyé des bourses; CORAMH, La fondation du Grand Défi Pierre Lavoie et Hydro-Québec.

En terminant, un merci spécial à mes 2 garçons (Guillaume et Thomas), pour leur sourire et leur joie de vivre pendant ce merveilleux et difficile périple.

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS :

AUC	:	Aire sous la courbe
BAL	:	Lavage broncho alvéolaire
CFTR	:	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CGMS	:	lecteur de glycémie en continu
YKL-40	:	Chitinase-3-like protein 1
Cl-	:	Chlore
cm	:	centimètre
CRP-hs	:	protéine C réactive haute sensibilité
DAFK	:	Diabète associé à la fibrose kystique
DT1	:	Diabète de type 1
DT2	:	Diabète de type 2
Δ F508	:	Delta F508
FK	:	fibrose kystique
HbA1C	:	Hémoglobine glyquée
HCO ₃ -	:	Bicarbonate
HGPO	:	Hyperglycémie provoquée par voie orale
IGT	:	intolérant au glucose
INDET	:	Tolérance au glucose indéterminée à 1h de l'HGPO
IL	:	interleukine
IMC	:	indice de masse corporelle
IP	:	insuffisance pancréatique
IPendo	:	Insuffisance pancréatique endocrine

IPexo	:	Insuffisance pancréatique exocrine
kg	:	kilogramme
mmol	:	millimole
NF-kB	:	Nuclear factor-kappa B
O ₂	:	oxygène
PAP	:	Pression de l'artère pulmonaire
pred	:	prédite
1RM	:	Une répétition maximale
SWA	:	Armband Sensewear (accéléromètre)
TA	:	Tension artérielle
TNF- α	:	Tumor necrosis factor-alpha
VEMS	:	Volume expiratoire maximal en une seconde
VO ₂ max	:	puissance aérobie maximale

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

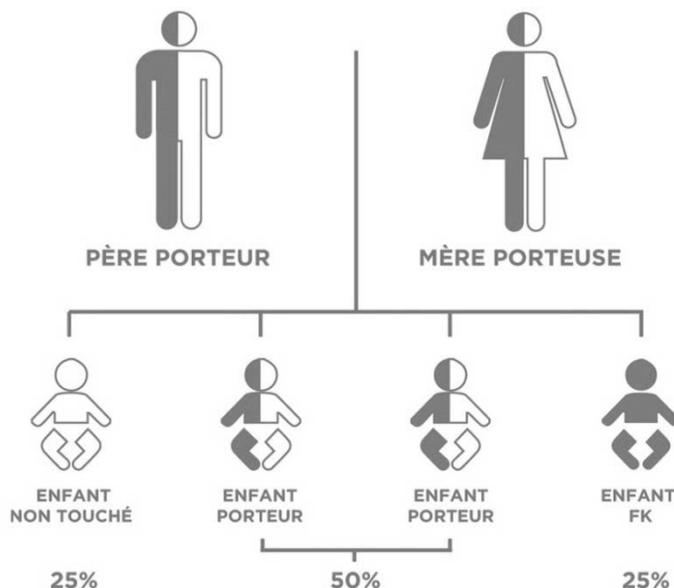
1 Historique et définition

La fibrose kystique (FK), aussi connue sous le nom de mucoviscidose (maladie du mucus visqueux), est une maladie génétique à transmission autosomique récessive. C'est la maladie autosomique récessive la plus répandue chez les enfants et les jeunes adultes au Canada. Elle atteint 1 personne sur 3600 chez les caucasiens. Au Québec, 1 personne sur 25 est porteuse du gène défectueux, alors qu'au Canada près de 4000 personnes en sont atteintes et que près de 60% de celles-ci sont adultes (1), la prévalence de cette maladie chez les Noirs (1/13000) et les Orientaux (1/50 000) est plus rare. Généralement le diagnostic est posé avant l'âge de 2 ans (1).

La FK, autrefois méconnue, était vue comme un ensorcellement par la population. Au Moyen Âge, on disait qu'un bébé dont la peau était salée, était ensorcelé et mourrait dans sa première année de vie. C'est la pédiatre américaine Dorothy Hansine Andersen du Babies' Hospital de New York, qui, en 1938, identifia la FK comme une maladie distincte, elle la nomma la fibrose kystique du pancréas (2, 3). À cette époque, l'espérance de vie n'était que d'un an.

Le mode de transmission et le caractère génétique de la maladie furent suggérés en 1945 par Dr Anderson et R.C. Hodges (3). L'anomalie du transport des électrolytes a été décrit par Dr Paul di Sant'Agnese et ses collaborateurs en 1953 (4). L'identification d'un défaut de transport d'ions chlore (Cl⁻) comme étant à l'origine de la maladie a été faite en 1983 par Quinton et ses collaborateurs (5). Suite à cette découverte, le test diagnostique de mesure des ions Cl⁻ dans la sueur a été établi comme outil de dépistage de la FK. Par la suite, c'est en 1989 que Lap-Chee Tsui et ses collaborateurs ont caractérisé et identifié les caractéristiques du gène responsable de la FK, le « Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) » (6-8).

Figure 1 : Mode de transmission du gène défectueux de la FK



Tiré de: <http://www.cysticfibrosis.ca/>

1.1 Espérance de vie

La FK a des conséquences multi systémiques mais grâce à la recherche et à l'amélioration des traitements, la médiane de survie a rapidement augmenté au cours des 15 dernières années et est maintenant de 50.9 ans (1). Cela se traduit par l'apparition de nouvelles complications dont l'ostéoporose, l'obésité et les anomalies de la tolérance au glucose. Présentement, la prise en charge de la maladie repose sur l'antibiothérapie, la physiothérapie respiratoire et le suivi nutritionnel et pondéral.

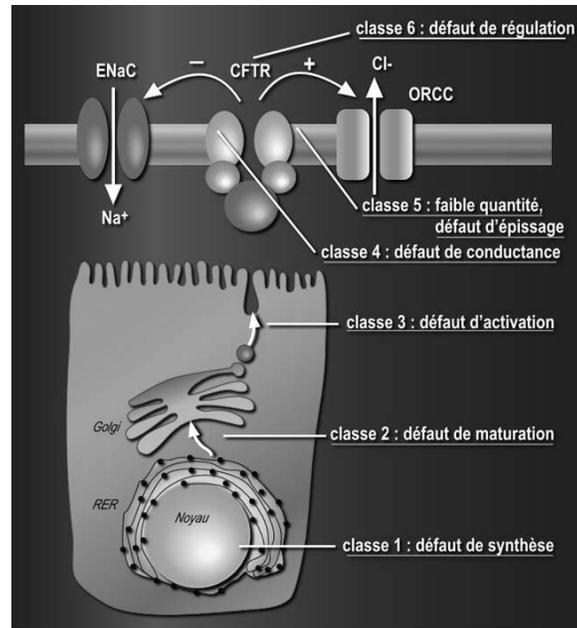
1.2 Gène CFTR

Le gène CFTR est localisé sur le bras long (q) du chromosome 7 à la position 31.2 (1480 acides aminés). Il code pour un canal chlorure qui est principalement exprimé sur la

membrane apicale des cellules épithéliales de différents organes, incluant les voies respiratoires, les glandes exocrines, le tube digestif, les reins et les canaux biliaires (5, 9). Aujourd'hui, plus de 1900 (1) mutations différentes du gène CFTR ont été identifiées comme pouvant causer la FK et se divisent en 6 classes (Figure 2), allant de l'absence à la réduction de l'expression de la protéine, jusqu'au simple dysfonctionnement de l'activité du canal (10). Les mutations de classe 1 sont caractérisées par une absence de transcription du gène CFTR. Les mutations de la classe 2 sont caractérisées par un défaut de maturation, résultant en une absence de transfert de la protéine CFTR à la membrane. Le défaut d'activation de la protéine CFTR à la membrane caractérise les mutations de classe 3, tandis qu'un défaut de conductance (transfert ionique réduit) caractérise les mutations de classe 4. Les mutations de classes 5 et 6 sont considérées comme des mutations légères et sont caractérisées par une synthèse de la protéine qui est partiellement anormale, causée par un défaut d'épissage (quantité insuffisante de CFTR fonctionnel à la membrane), et par une régulation défectueuse du CFTR résultant en un CFTR fonctionnel mais instable à la membrane (10-12), respectivement.

La mutation la plus fréquemment retrouvée est le $\Delta F508$, de la classe 2, présente sur au moins un allèle du gène, chez plus de 87% des personnes atteintes de FK au Canada (1). Elle est causée par la délétion de la phénylalanine en position 508, ce qui résulte en un défaut de maturation, résultant en une dégradation prématurée de la protéine (10).

Figure 2 : Les classes de mutation du CFTR et leurs effets

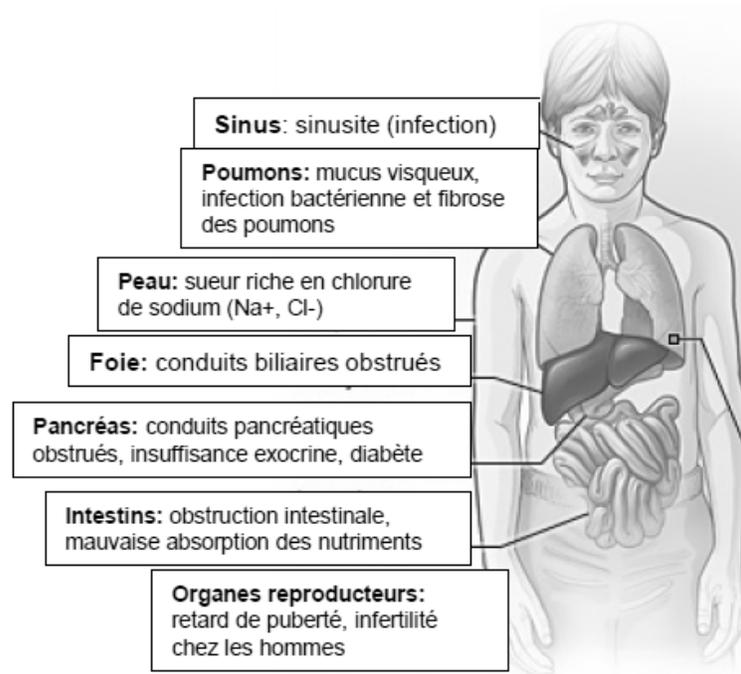


Tiré de : <http://www.123bio.net/revues/vchappe/fig13.html>

1.3 Pathophysiologie

La FK est une maladie multi systémique qui touche principalement les organes à sécrétions exocrines comme les poumons, l'appareil digestif, le foie, le pancréas, les organes reproducteurs ainsi que la peau (Figure 3). Ces organes sont touchés par le défaut de CFTR. En effet, le diagnostic de la FK est confirmé par un test à la sueur anormal (>60 mEq/L) ou par la présence d'une mutation reconnue du gène CFTR sur les deux allèles (1). L'amélioration des traitements a permis de diminuer le problème de la malnutrition et actuellement la plupart des décès liés à la FK sont maintenant attribuables à l'atteinte pulmonaire.

Figure 3 : Les organes atteints par la FK



Adapté de : <http://www.nhlbi.nih.gov/>

1.3.1 Voies respiratoires

Dans les poumons, il y a chez les sujets sains un tapis mucociliaire qui protège l'épithélium et qui participe à l'expulsion des sécrétions et des bactéries pulmonaires. La fonction mucociliaire dépend de la présence d'une couche liquidienne à la surface des cellules épithéliales. La protéine CFTR contribue à cet équilibre en permettant la sécrétion des ions Cl⁻ et le maintien d'une couche liquidienne à la surface de l'épithélium, ce qui favorise la fluidité des sécrétions.

Cependant, chez les sujets atteints de FK cet appareil mucociliaire est dysfonctionnel et l'accumulation de mucus épais provoque de graves problèmes respiratoires. En effet, la

protéine CFTR défectueuse ne permet pas le passage adéquat des ions Cl⁻ et accentue la réabsorption de sodium et d'eau, ce qui provoque un dysfonctionnement de la clairance mucociliaire et l'accumulation de mucus (13). L'accumulation des sécrétions au niveau des voies respiratoires cause un phénomène obstructif et rend donc propice la prolifération bactérienne par les germes tels que le *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ou autres (14). Les infections pulmonaires récurrentes, suite à la colonisation bactérienne, contribuent à l'inflammation chronique au niveau pulmonaire et engendrent une destruction de la paroi bronchique menant ainsi à la présence de bronchiectasies et à une diminution de la fonction respiratoire au fil des ans (14, 15). Graduellement, cette dégradation de l'état pulmonaire mène à une insuffisance respiratoire, la principale cause de mortalité en FK.

1.3.2 Le pancréas

Le pancréas a des fonctions exocrines et endocrines et est impliqué dans le processus d'absorption des nutriments, mais également dans le contrôle glycémique. En effet, en condition normale, les cellules pancréatiques sécrètent un suc pancréatique qui permet la digestion des nutriments grâce aux enzymes qu'il contient. Ce suc pancréatique sera déversé dans le duodénum en même temps que la bile afin de permettre la dégradation des graisses, des protéines et des sucres. Cette dégradation rend les nutriments disponibles pour être absorbés par l'intestin. Cette fonction en est une exocrine. La fonction endocrine, quant à elle, est responsable de la production d'hormones telles que l'insuline et le glucagon, qui se déversent dans le sang et qui permettent le métabolisme des glucides.

1.3.2.1 Pancréas exocrine

La réduction et/ou l'absence d'enzymes pancréatiques est responsable d'une malabsorption des lipides et des protéines, ce qui cause la malnutrition chez les patients atteints de FK (16, 17). En effet, puisque la fonction exocrine est entravée par le mucus et les protéines qui s'accumulent dans le tube digestif et les conduits pancréatiques, ceci a pour conséquence de limiter la digestion et l'absorption des éléments nutritifs (16, 18). Par ailleurs, l'absence ou la réduction de la fonction du CFTR au niveau du pancréas cause une sécrétion altérée du Cl⁻ et des ions bicarbonates (HCO₃⁻), produisant ainsi un suc pancréatique réduit en eau et en enzymes pancréatiques (19-21). De plus, il se produit une augmentation de l'acidité des sécrétions pancréatiques et une précipitation des protéines menant à une obstruction des canaux pancréatiques, ce qui contribue à la diminution des enzymes pancréatiques disponibles au niveau du duodénum afin de dégrader les nutriments et les rendre disponibles pour l'absorption intestinale. Cette réduction d'enzymes mène à la malabsorption de certains nutriments et à la malnutrition (16, 22-24). Ce processus est associé à une fibrose et une atrophie du pancréas (23, 25) et mène progressivement à l'insuffisance pancréatique exocrine (IPexo), présente chez plus de 85% des sujets atteints de FK (1). L'IPexo est présente dès le jeune âge et est symptomatique lorsque environ 98% de la fonction pancréatique exocrine a disparue (26). Ces sujets doivent prendre des enzymes en supplément afin de faciliter l'absorption des nutriments.

1.3.2.2 Pancréas endocrine et DAFK

La fonction endocrine du pancréas est réalisée grâce à des îlots cellulaires : les îlots de Langerhans. Les cellules β , situées dans ceux-ci, sont responsables de la sécrétion d'insuline, alors que les cellules α sont responsables de la sécrétion de glucagon. La progression des dommages causés au pancréas exocrine telles que la fibrose, l'atrophie et l'infiltration d'acides gras au niveau des îlots de Langerhans est en grande partie

responsable de l'apparition du diabète associé à la FK (DAFK) (27, 28). En effet, il est bien connu qu'une dysfonction sévère du CFTR est associée à une IPexo sévère et constitue aussi un facteur de risque de DAFK, principal symptôme d'insuffisance pancréatique endogène (IPendo) (29, 30). Les dommages causés au pancréas endocrine mènent à une réduction de la masse (environ 50%) (27, 31) des cellules β , responsables de la sécrétion d'insuline, mais également des cellules α , responsables de la sécrétion de glucagon (32). Cependant, d'autres études suggèrent un rôle plus direct de CFTR dans la pathophysiologie du DAFK. En effet, des expériences faites sur des cellules β ont démontré que le CFTR est directement impliqué dans le relâchement d'insuline lors de la première phase de sécrétion d'insuline (33). Ces changements anatomiques sont aussi associés à des changements fonctionnels. En effet, il se produit une réduction de la réponse de la sécrétion d'insuline suite à une augmentation de la glycémie chez les patients atteints de FK (34). De plus, même si le glucagon à jeun est normal chez les sujets atteints de FK, sa réponse à une baisse de glycémie est altérée chez les patients atteints d'IPexo (32, 35).

L'insuline est sécrétée en 2 phases chez des sujets sains. La première phase survient rapidement suite à l'ingestion d'une charge en glucose et correspond à l'insuline disponible dans les granules sécrétoires du pancréas, alors que la 2^e phase correspond à la synthèse de nouvelle insuline. Au fil des ans, chez les sujets atteints de FK, il se produit une diminution graduelle de la réponse insulinémique. Cette diminution de sécrétion d'insuline dépend en grande partie de la réduction des cellules β du pancréas et des anomalies de fonctionnement (36). L'analyse de la glycémie et de l'insulinémie lors de l'HGPO avec les temps intermédiaires, aux 30 minutes, ou encore des tests plus précis comme l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse ont permis de démontrer un délai ou une réduction dans la première phase de la réponse insulinémique chez des sujets atteints de FK (37, 38).

Le DAFK se caractérise par une insulino-pénie, mais il peut également être accompagné d'une résistance à l'action de l'insuline, par exemple, causée par l'inflammation chronique présente dans la FK (39-41)

Cependant, le rôle de la résistance à l'insuline dans la survenue du DAFK n'est pas bien établi, puisque certaines études n'ont pas rapporté de différence pour des indices évaluant la résistance à l'insuline telles que le HOMA ou l'indice de Stumvoll, entre les différentes catégories de tolérance au glucose (37, 42). Toutefois, d'autres équipes ont rapporté une dégradation progressive de la résistance à l'insuline avec la détérioration de la tolérance au glucose (43).

Il semble que plus l'évolution du statut glycémique (NGT, INDET, etc.) progresse vers les phases pré diabétiques, plus le risque de développer le DAFK est grand et plus la détérioration clinique s'accroît (40, 44). Le DAFK est associé à une augmentation de l'inflammation chronique (45). L'hyperglycémie majeure accroît aussi le stress oxydatif en FK (46). Ces deux éléments pourraient contribuer à la résistance à l'insuline ainsi qu'à la réduction progressive d'insuline endogène (47).

1.4 Diabète associé à la FK : un problème clinique significatif

Le DAFK est principalement présent chez les sujets atteints d'IPexo. Il devient une complication importante de la FK et est associé à une plus grande morbidité et mortalité (48). Chez les adolescents atteints de FK près de 20% sont atteints de DAFK, tandis que chez les adultes la proportion grimpe à près de 50% (49).

Comparativement au diabète de type 1 (DT1), généralement diagnostiqué avant l'âge adulte, le DAFK n'est pas d'origine auto-immune et n'est pas caractérisé par une absence de sécrétion d'insuline, mais bien par une réduction de sécrétion d'insuline. Par contre, le traitement de choix pour ces 2 types de diabète est l'insuline exogène. D'un autre côté, le diabète de type 2 (DT2) est généralement diagnostiqué à l'âge adulte, souvent chez des personnes en surpoids ou obèses et est caractérisé par une intolérance au glucose précédant son diagnostic (comme dans le DAFK), une résistance à l'insuline au niveau de différents tissus et une diminution progressive de la sécrétion d'insuline (40). Les traitements varient pour ce type de diabète selon la sévérité, passant par un changement d'habitudes de vie (alimentation, exercice physique, perte de poids), à un traitement

médicamenteux (hypoglycémiant oraux ou insuline exogène). Les DT1 et DT2 peuvent mener à des complications macrovasculaires (infarctus, accident vasculaire cérébral, etc.), mais ce type de complications n'a pas été décrit dans le DAFK (40). Par contre, les complications microvasculaires sont présentes (neuropathie, néphropathie et rétinopathie) dans le DAFK, tout comme dans le DT1 et DT2 (50, 51).

Les sujets avec une IPexo, une mutation $\Delta F508$ homozygote, les femmes et les sujets avec antécédents familiaux de DT2, seraient plus susceptibles de développer le DAFK que les sujets ne présentant pas ces caractéristiques (52-54).

1.4.1 Diagnostic du DAFK

La méthode standard utilisée pour le diagnostic du DAFK est l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO: 1.75g/kg de poids corporel de glucose, maximum 75g). En effet, puisque la glycémie à jeun demeure généralement normale chez les sujets atteints de DAFK et l'hémoglobine glyquée (HbA1c, un biomarqueur de l'équilibre glycémique des 3 derniers mois) n'est pas précise pour cette population (55-57). L'HGPO est recommandée comme test de routine annuel pour tous les patients atteints de FK âgés de 10 ans et plus (49).

Le DAFK est précédé de phases pré diabétiques catégorisées selon les lignes directrices sur le DAFK et l'association américaine du diabète (55, 58), et sont définies comme suit; la tolérance au glucose indéterminée (INDET: glycémie à 1h de l'HGPO ≥ 11.1 mmol/L et glycémie à 2h < 7.8 mmol/L), intolérance au glucose (IGT: glycémie à 2h de l'HGPO entre >7.8 et <11.1 mmol/L), (DAFK: glycémie à 2h ≥ 11.1 mmol/L). Il est important de souligner que la catégorie INDET est spécifique au DAFK (Table 1).

Table 1. Classification de la tolérance au glucose, d'après un test d'HGPO, chez les patients atteints de FK

	Glycémie à jeun (mmol/L)	Glycémie à 2h- HGPO (mmol/L)
Tolérance au glucose normale (NGT)	< 7.0	< 7.8
Tolérance au glucose indéterminée (INDET)	< 7.0	< 7.8, mais \geq 11.1 à 1h-HGPO
Intolérance au glucose (IGT)	< 7.0	7.8 - 11.1
DAFK	< 7.0	\geq 11.1

L'histoire naturelle du développement du DAFK n'est pas clairement établie, néanmoins nous savons que les patients peuvent passer d'une catégorie à l'autre à plusieurs reprises avant de développer le DAFK. En d'autres termes, la tolérance au glucose peut fluctuer de façon importante avant que le DAFK ne soit établi. De plus, pendant cette phase de pré-diabète, une période de déclin accéléré de la fonction pulmonaire et du poids corporel est observée. La cause de ce déclin accéléré n'est pas établie mais les rôles des excursions glycémiques et de la baisse de la sécrétion d'insuline sont suspectées (59, 60).

1.4.2 Anomalies de la tolérance au glucose en FK, intérêt des temps intermédiaires

Les anomalies de la tolérance au glucose sont bien documentées dans la littérature et plusieurs études ont démontré que même pour les sujets avec une glycémie normale à jeun et à la 2^e heure lors de l'HGPO, l'excursion glycémique était plus élevée lors de l'analyse des temps intermédiaires (43, 61, 62). Cet effet s'explique par le délai de réponse de sécrétion d'insuline observé dans la FK, secondaire à la réduction ou à l'absence de la première phase de sécrétion d'insuline (32, 37). Ces effets sont des facteurs importants dans le développement du DAFK (48).

De plus, selon l'étude de Schmid et ses collaborateurs, (63) les patients INDET seraient prédisposés à développer le DAFK. D'autres études ont démontré une association entre le déclin de la fonction respiratoire et la glycémie à 1h lors de l'HGPO (64, 65). L'importance potentielle des temps intermédiaires lors de l'HGPO a aussi été décrite dans la population générale. En effet, des études ont corrélé la glycémie élevée (> 8.6 mmol/L) au temps 60 (T60) avec le risque de développer le DT2, le diabète gestationnel et même le développement de l'obésité (66, 67). Il existe aussi des arguments pour cibler, par une action thérapeutique, la glycémie à une heure puisqu'elle est associée avec un meilleur état de santé. En effet, pour les patientes présentant un diabète de gestation, un contrôle strict de la glycémie à 1 heure post-repas permet d'améliorer le pronostic pour la mère et pour l'enfant (58, 68, 69).

1.4.2.1 Déclin du poids et de la fonction pulmonaire

Le DAFK est associé à une mauvaise fonction pulmonaire, ainsi qu'à une perte de poids prématurée (43). En effet, comparativement à des sujets qui ne développeront pas le diabète, le déclin accéléré de la fonction pulmonaire et du poids débute 2 à 4 ans avant l'apparition du DAFK (59, 70). En plus, la fonction pulmonaire a été rapporté comme étant 10 à 20% plus basse 6 ans avant le développement du DAFK, comparativement à des sujets non DAFK (71). Dans le même ordre d'idées, un suivi prospectif observationnel sur 4 ans a permis de démontrer que les sujets IGT avaient un déclin plus grand de la fonction pulmonaire que les sujets NGT (44).

Un autre facteur pouvant influencer la fonction pulmonaire est la présence d'une hyperglycémie dans les voies respiratoires. En effet, l'hyperglycémie favorise la prolifération bactérienne et donc les surinfections. Il a été démontré qu'une glycémie plasmatique élevée (≥ 8 mmol/L) semble être corrélée avec une glycémie élevée au niveau des voies aériennes (72). De plus, selon des mesures de glycémie obtenues par le lecteur de glycémie en continu (CGMS), les patients atteints de FK seraient en hyperglycémie plus de 50% de la journée, ce qui implique que la glycémie pulmonaire

demeure elle aussi élevée et prédispose les poumons des sujets atteints de FK à la prolifération bactérienne (62, 72, 73). Certaines études ont rapporté que les fluctuations glycémiques, même en l'absence de DAFK, pourraient favoriser les surinfections pulmonaires récurrentes chez certains patients (73). L'hyperglycémie pourrait aussi majorer le stress oxydatif (46).

Le déclin du statut clinique observé précédant le diagnostic du DAFK pourrait également avoir un lien avec la diminution de sécrétion d'insuline. En effet, au-delà de l'impact sur la glycémie, l'insuline a un impact sur la chute du poids et le déclin accéléré de la fonction pulmonaire. L'insuline est une hormone anabolique, sa réduction favorise le catabolisme protéique et lipidique (44, 74). Il existe une surmortalité chez les patientes comparativement aux patients (1). Cependant, l'étude de Coriati et al. a démontré que les femmes adultes atteintes de FK, malgré leur faible poids, avaient de façon surprenante une plus grande sécrétion d'insuline en réponse à une hyperglycémie comparativement aux hommes atteints de FK (75). L'étude CFRDT est le seul essai randomisé contrôlé qui a testé l'introduction précoce de l'insuline et elle a démontré que cette intervention permettait de maintenir l'indice de masse corporelle (IMC) (60). Plusieurs autres études non contrôlées ont suggéré un effet positif de l'insuline sur l'IMC et/ou la fonction pulmonaire mesurée par le VEMS (51, 76).

Présentement les traitements pour le DAFK sont les conseils nutritionnels et la prise d'insuline exogène afin de contrôler l'hyperglycémie. L'insuline est le seul traitement qui permet de freiner la perte de poids et, dans certains cas, semble stabiliser la fonction pulmonaire souvent reliée au DAFK (51, 60, 76). De plus, à ce jour, aucun autre traitement, incluant les hypoglycémifiants oraux, ne semble avoir d'effet sur ces facteurs.

En résumé, plus de 70% des patients FK adultes, âgés de 30 ans et plus sont atteints de DAFK ou d'intolérance au glucose (pré-diabète) (77, 78). Ces anomalies de la tolérance au glucose sont associées à une accélération du déclin de la fonction pulmonaire et du poids et se traduisent donc par un mauvais pronostic. La glycémie est dépendante à la fois de la sécrétion, mais aussi de l'action de l'insuline: la sensibilité à l'insuline. La diminution de la sécrétion de l'insuline secondaire à l'atteinte pancréatique de la FK est le facteur clef dans l'apparition du diabète (55). Néanmoins, les patients atteints de FK

présentent aussi de multiples facteurs qui peuvent altérer l'action de l'insuline: sédentarité, infections, répartition centrale de la masse grasse et surtout l'inflammation chronique qui interfère avec l'action de l'insuline.

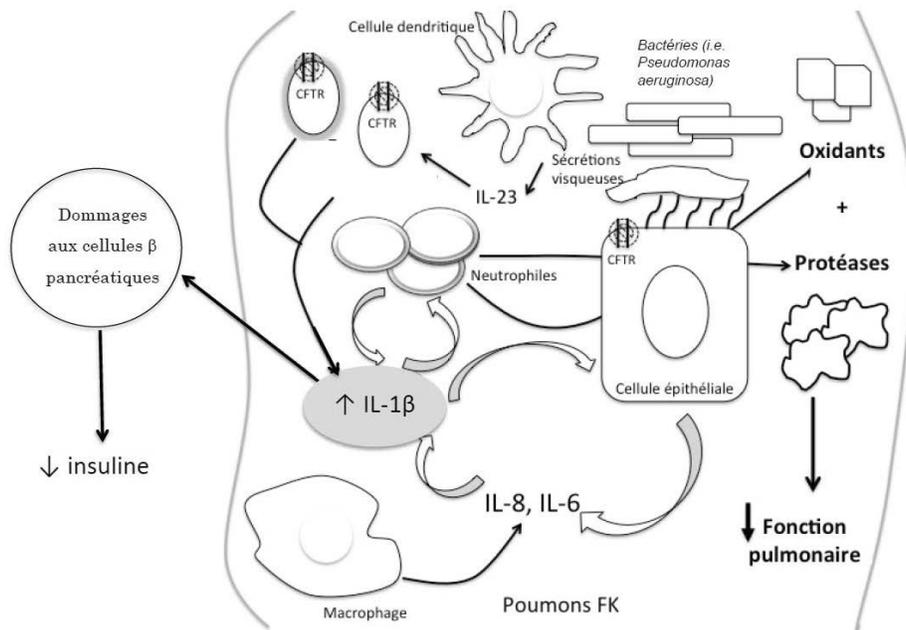
1.5 L'inflammation en FK

L'inflammation est un phénomène majeur dans le développement de la FK et certains investigateurs proposent qu'elle est présente dès l'enfance et ce même avant l'apparition de pathogènes (79). Ceci suggère que l'inflammation est en partie indépendante d'un stimulus infectieux, mais aussi probablement causée par le défaut de CFTR. En effet, il a été démontré qu'une sécrétion accrue de cytokines inflammatoires était présente lors d'inhibition du CFTR dans les cellules épithéliales (79). L'absence de CFTR est associée à une modulation de la réponse immunitaire innée (80, 81). Par ailleurs, la dérégulation des voies de signalisations inflammatoires, comme NF- κ B, associée à la présence d'un CFTR défectueux, entraîne une augmentation d'expression des cytokines pro inflammatoires (IL-1, IL-6 et IL-8) (82-85). De plus, plusieurs études démontrent que même en l'absence d'infection ou de colonisation pulmonaire, la présence de neutrophiles a été constatée chez les sujets atteints de FK lors de lavages broncho alvéolaires (BAL) (79, 86).

Chez des sujets sains, une infection pulmonaire déclenche une réponse inflammatoire par le recrutement des neutrophiles et la sécrétion de cytokines. Ce processus se résorbe une fois l'infection résolue. Chez les sujets atteints de FK, la réponse inflammatoire au niveau pulmonaire est chronique, puisque les neutrophiles présents dans les voies respiratoires semblent avoir une fonction altérée. En effet, l'élastase sécrétée par ceux-ci crée un relâchement accru de la cytokine pro inflammatoire, l'interleukine 8 (87), ainsi qu'un délai dans l'apoptose (88). De plus, les voies respiratoires des sujets atteints de FK ont des niveaux réduits de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 (89-91). Cette réponse inflammatoire est amplifiée par la présence de TNF- α et de l'IL-1 β , ce qui entraînent la production d'autres cytokines pro-inflammatoires sécrétées par les macrophages et les cellules épithéliales dont l'IL-8 et l'IL-6 (89, 92). Cette inflammation

chronique causée par le recrutement de neutrophiles et la production de cytokines crée un cercle vicieux d'inflammation (Figure 4). L'inflammation chronique se reflète également par une augmentation de la protéine C réactive (CRP) au niveau systémique (93). De plus, certaines études rapportent que l'inflammation chronique au niveau pulmonaire chez les sujets atteints de FK pourrait diffuser au niveau systémique ou à l'inverse, que l'inflammation systémique pourrait avoir un impact sur les poumons (83).

Figure 4 : Cercle vicieux d'inflammation et impact chez les FK



Adapté de: Ziai S. et al. 2014 (47)

Dans le même ordre d'idées, certaines études ont rapporté une augmentation de la chitinase (YKL-40), une glycoprotéine produite par diverses cellules telles que les macrophages et les neutrophiles. Cette glycoprotéine serait corrélée avec la fonction pulmonaire ainsi que la sévérité d'obstruction bronchique (94-96). De plus, la YKL-40 est retrouvée en grande quantité dans de multiples maladies inflammatoires dont l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique (97). Ces deux pathologies sont

caractérisées par une inflammation chronique liée aux neutrophiles. D'ailleurs, la YKL-40 est impliquée dans la réponse inflammatoire, plus précisément dans les sécrétions des voies respiratoires chez des sujets atteints de FK. Ceci suggère que la YKL-40 pourrait être impliquée comme marqueur de sévérité de la maladie en FK (96).

Plusieurs cytokines mentionnées ci-haut, dont le TNF- α , l'IL-6, l'IL-1 et l'IL-1 β sont présentes en plus grande quantité chez les sujets atteints de FK et ce même en l'absence de surinfection (98). Ces cytokines peuvent avoir différents effets dont; 1) l'inhibition de la synthèse de protéines musculaires (99, 100), 2) une diminution de la sécrétion ou de la sensibilité à l'insuline (101, 102) et 3) une réduction de la formation osseuse (100). Ces cytokines sont associées avec le développement du diabète et des troubles du métabolisme de l'insuline (102-104). Elles sont même associées au développement des maladies chroniques (102, 105-107). Ces cytokines pro-inflammatoires pourraient également avoir un rôle à jouer dans la pathophysiologie du DAFK (102) (figure 4).

Par ailleurs, le stress oxydatif est impliqué dans plusieurs maladies chroniques, dont la FK (108) et le DAFK (46). En effet, les infections récurrentes, l'hypoxie, les fluctuations glycémiques et l'inflammation chronique sont toutes des complications qui pourraient être responsables du stress oxydatif dans la FK. Ce qui mène à un dommage prématuré au niveau des cellules β du pancréas, à une diminution de la fonction pulmonaire au fil des ans et à une diminution de la sécrétion d'insuline, menant peu à peu au DAFK (47) (Figure 4).

2 L'activité physique

L'activité physique est le mouvement du corps qui permet d'augmenter la dépense énergétique, alors que l'exercice est une activité structurée de mouvements répétés qui est fait dans le but d'améliorer une ou des composantes de la condition physique qui inclut; la capacité cardiovasculaire, la force et l'endurance musculaire ou la flexibilité. L'activité physique apporte plusieurs bénéfices pour la santé et les recommandations en cours, pour la population générale, sont de 150 minutes/semaine (109, 110). En effet, la pratique régulière d'activités physiques permet de prévenir ou de contrôler divers facteurs de risques modifiables des maladies chroniques (hypertension, dyslipidémie, diabète, obésité, syndrome métabolique, etc.) (111, 112) .

L'exercice peut prendre plusieurs formes telles que; aérobic (implication du système cardiovasculaire et pulmonaire), en résistance (implication du système musculaire), ou la flexibilité.

2.1 Réponses physiologiques des organes à l'exercice

Lors d'un effort physique, le flux sanguin se modifie selon les besoins des organes. Ceux qui fourniront le plus d'effort auront un plus grand apport de sang afin d'assurer une bonne oxygénation et un bon apport de nutriments. De plus, les effets aigus de l'exercice (exercice isolé) peuvent être différents des effets chroniques (exercice régulier) (113).

Par exemple, au niveau du système cardiovasculaire, lors de l'exercice aigu, il se produit une augmentation du débit cardiaque, du flux sanguin vers les coronaires et de la consommation d'oxygène (O₂). De plus, une diminution de la résistance vasculaire périphérique est observée, ainsi qu'une augmentation de dilatation dans les artères et de la pression dans les capillaires (114). Les effets chroniques d'adaptation à l'exercice sont; une augmentation de la cavité cardiaque, une consommation d'O₂ et une capacité de dilatation stable des vaisseaux, ainsi qu'une augmentation de la densité des capillaires.

Au niveau pulmonaire, une augmentation de la ventilation et des échanges gazeux se produit, en plus du débit sanguin pulmonaire qui est à la hausse lors d'un effort physique prolongé. Ces adaptations sont nécessaires afin de répondre aux besoins en O₂ de l'organisme à l'effort. À plus long terme, la pratique d'activité physique permettra une stabilité du débit sanguin pulmonaire, une diminution de la ventilation pulmonaire pour un même effort et possiblement une augmentation de la surface capillaire (114).

Au niveau du pancréas, la sécrétion d'insuline est réduite lors de la pratique régulière d'activité physique en réponse à une baisse de la glycémie plasmatique. Par contre, le nombre de récepteurs à l'insuline augmente, l'efficacité de l'effet hypoglycémiant est majorée, et la perfusion des capillaires musculaires est améliorée ce qui mène à une amélioration de la sensibilité à l'insuline (113, 115). La sécrétion de glucagon est augmentée afin de maintenir la glycémie plasmatique, de stimuler la glycogénolyse et la gluconéogenèse hépatique (113).

Au niveau hépatique, il se produit une diminution du débit sanguin et une augmentation du métabolisme, entre autre pour la glycogénolyse. Cette augmentation est secondaire à la baisse de l'insulinémie et à l'augmentation de sécrétion du glucagon. Si l'exercice se prolonge, le foie enclenchera la gluconéogenèse afin de fournir le glucose nécessaire à l'organisme. Ces effets sont dépendants de l'intensité et de la durée de l'exercice (113, 114).

Au niveau musculaire, il se produit également une augmentation du débit sanguin afin de nourrir en O₂ et en glucose les muscles qui travaillent. Une contraction musculaire répétée mène à une utilisation accrue de glucose par les muscles et ce même au repos ou pendant la récupération. Une partie de cette utilisation de glucose est secondaire à l'action de l'insuline, mais la contraction permet aussi une utilisation musculaire indépendante de l'action de l'insuline. De plus, la glycogénolyse est aussi activée au niveau musculaire lors d'un exercice prolongé. Cependant, l'utilisation du glucose par les muscles excède généralement la glycogénolyse hépatique, ce qui permet une baisse de la glycémie dans le cas de sujets DT2 (116). En plus, lors de la pratique régulière d'activité physique, la capacité d'extraction d'O₂, au niveau musculaire, est améliorée grâce à

l'augmentation du nombre de mitochondries, mais également grâce à une augmentation de la densité des capillaires musculaires (114).

2.2 Fibrose Kystique et capacité d'effort

La capacité d'effort est grandement altérée en FK, secondaire à; une diminution de la force des muscles périphériques, de la capacité aérobie, de la fonction pulmonaire, un statut nutritionnel souvent déficient et une augmentation de la dyspnée (117-119). L'exercice physique est une stratégie thérapeutique importante afin d'améliorer la capacité d'effort des patients atteints de FK. La mise en place de programmes d'exercices de durées variables (2 à 12 mois) chez les patients atteints de FK améliore leur tolérance à l'effort, leur qualité de vie, leur endurance, leur force et leur masse musculaire ainsi que leur densité osseuse (120, 121). L'exercice entraîne également une diminution de la dyspnée et semble stabiliser la fonction pulmonaire chez ces patients (122-125).

Il y a plusieurs facteurs qui affectent la capacité d'effort et la ventilation pulmonaire, lors d'un effort, semble être l'un des plus importants. Lors d'un exercice aérobie, les patients atteints de FK montrent très rapidement des signes de respiration superficielle et de limitations ventilatoires (124, 126), même ceux avec une atteinte pulmonaire légère à modérée. Ces mêmes patients sont prédisposés à l'hypercapnie, ce qui contribue à l'hyperventilation. De plus, les patients qui présentent une hypercapnie à l'effort, seraient prédisposés à un déclin plus rapide de la fonction pulmonaire (127). L'obstruction des voies respiratoires et l'hyperinflation pulmonaire pourraient expliquer ces limitations, puisque, étant incapable d'augmenter le volume courant lors d'un effort, les patients atteints de FK maintiendront une fréquence respiratoire élevée. Par ailleurs, les anomalies au niveau des mitochondries pourraient aussi expliquer certaines limitations dans la capacité d'effort, tel que le métabolisme de l'O₂ altéré (128-131).

D'autres facteurs pourraient expliquer la diminution de la capacité d'effort tels que l'inflammation systémique présente en FK, les désordres électrolytiques, l'altération de la fonction cardiaque droite causée par la vasoconstriction hypoxique et l'augmentation de

la pression artérielle pulmonaire (PAP) (132) ainsi que l'inactivité physique (125). De plus, l'accumulation de lactate lors d'un effort pourrait également venir limiter la capacité d'effort, augmenter prématurément la fatigue musculaire et augmenter le temps de récupération suite à un effort (133, 134).

La capacité d'effort est un facteur déterminant dans l'espérance de vie puisqu'une capacité d'effort plus élevée est corrélée avec une espérance de vie plus grande (135-137).

2.3 Impact de l'activité physique en FK

Il est bien démontré que les sujets atteints de FK pratiquent moins d'activité physique que les sujets sains (138) et que leur adhérence à un programme d'exercices varie de 24 à 57% (139-141). Cette faible adhérence ne serait pas reliée à la sévérité de la maladie, mais plutôt aux croyances sur la santé ou sur le sentiment de contrôle de la maladie (142). En effet, les patients qui ont un état de santé stable et qui croient que leur état est moins sévère que les autres, seront moins disposés à faire des traitements supplémentaires afin d'améliorer ou de prévenir la détérioration de la maladie. Les interventions régulières en activité physique auprès des patients atteints de FK sont trop peu nombreuses et lorsque ceux-ci en pratiquent, ils demeurent en-dessous des recommandations et préfèrent pratiquer une activité de faible intensité (143). Il est important de bien comprendre les bénéfices de l'activité physique chez cette population, afin de les guider efficacement dans leur pratique régulière.

Selon l'étude de Santana et ses collaborateurs (118), une amélioration de la capacité aérobie et de la force musculaire peut être présente même après 8 semaines d'entraînement en circuit. Par contre, un effet de désentraînement est rapidement observé suite à l'arrêt de la pratique d'activité physique, ce qui suggère qu'une pratique régulière d'activité physique tout au long de l'année serait bénéfique pour les patients atteints de FK. De plus, l'exercice aérobie permet une amélioration de la force des muscles respiratoires comparativement à un groupe qui pratique peu d'exercice aérobie (144).

Une autre étude rapporte qu'un programme d'exercice anaérobie supervisé de 3 mois permettait des améliorations au niveau de la capacité aérobie et de la puissance (145).

De plus, Moorcroft et ses collaborateurs ont démontré qu'un programme d'entraînement non supervisé d'un an chez des sujets atteints de FK, permettait une réduction du taux de lactates à l'effort et de la fréquence cardiaque, une stabilisation de la fonction pulmonaire (FVC et VEMS) ainsi que du poids corporel (119). Ces résultats démontrent qu'un programme d'exercices non supervisé permet d'obtenir des bénéfices pour la clientèle atteinte de FK.

D'autres études ont rapporté que l'exercice permettait une meilleure clairance pulmonaire et contribuait à la physiothérapie respiratoire (146-148). Cet effet est attribuable au fait que l'exercice d'intensité faible à modérée ou élevée, bloque partiellement les canaux - sensibles à l'amiloride, contribuant ainsi à une diminution de la réabsorption du sodium durant l'exercice, ce qui favorise une plus grande fluidité des sécrétions (146, 149, 150).

Une autre étude basée sur des questionnaires auto-rapportés d'activités physiques chez des sujets atteints de FK, a rapporté une accélération du déclin de la fonction pulmonaire chez les sujets ayant un faible niveau d'activité physique, comparativement à ceux ayant un niveau élevé (122). Cet effet semble plus grand chez les femmes que chez les hommes atteints de FK (151, 152).

Par ailleurs, la densité osseuse chez les patients atteints de FK diminue précocement puisque l'absorption des nutriments, incluant la vitamine D, est altérée, que la régénérescence de l'os est inadéquate et la déminéralisation augmentée (153, 154). La participation régulière à une activité physique est corrélée avec une meilleure densité osseuse (153, 155, 156). De plus, l'exercice physique peut diminuer l'inflammation chronique associée à la FK (93, 157). Cette inflammation affecte négativement l'activité des ostéoblastes et ostéoclastes (156, 158).

De plus, des effets aigus de l'exercice ont été observés lors de la participation à un programme d'activité physique chez des patients FK hospitalisés. En effet, cette étude rapporte une amélioration de la qualité de vie ainsi que des paramètres ventilatoires des patients, lors d'une pratique régulière d'exercices au cours d'une hospitalisation (159).

Ces effets sur la qualité de vie se maintiennent pour au moins un mois. D'autres études ont également démontrés une amélioration de la qualité de vie, reliée aux effets chroniques de l'exercice, lors de programme d'exercices réguliers (120, 145). La pratique d'activité physique régulière pourrait, en plus des bénéfices sur la qualité de vie, permettre une diminution de l'utilisation d'antibiothérapies intraveineuses ainsi que des coûts reliés à celles-ci (160).

L'utilisation d'un programme supervisé par intervalles (phase de travail à intensité élevée, suivie par une phase à faible intensité) permet des gains similaires à l'entraînement en continue pour des sujets ne pouvant effectuer une intensité modérée sur une longue période et permet une durée d'activité plus courte (161, 162).

2.4 Activité physique et inflammation

Certaines études ont démontré que lors d'une activité physique aigue, chez des enfants atteints de FK, les cytokines, dont IL-6, augmentent comparativement à des contrôles sains (163-165). Cette cytokine pro inflammatoire pourrait être reliée aux effets cataboliques et ceci pourrait expliquer le mécanisme de la perte musculaire, la réduction de la densité osseuse et même la faible tolérance à l'effort chez les patients atteints de FK (166). En effet, l'exposition chronique à des biomarqueurs inflammatoires tels que TNF α , IL-6 et la CRP est associée à une faiblesse musculaire et à est négativement reliée à la capacité d'effort chez les patients atteints de FK (167, 168). Cependant, la persistance d'un niveau élevé d'IL-6 lors de la pratique d'exercice régulier semble plutôt associée à des effets anti-inflammatoires (157). En effet, lors de contractions musculaires il se produit une augmentation de la sécrétion d'IL-6 qui aurait un effet anti-inflammatoire, dans ce cas-ci, et permettrait divers effets métaboliques telle que la réduction du TNF- α (93).

L'activité physique régulière permet également une réduction de la CRP, un marqueur de risque pour les maladies cardiovasculaires, mettant en évidence l'action anti-inflammatoire de l'exercice au niveau systémique (169, 170).

2.5 Diabète de type 2 et Activité Physique

Il est maintenant bien démontré que l'activité physique est bénéfique pour la prévention et le contrôle du DT2, ainsi que le contrôle du DT1 et doit faire partie du plan de traitement (58, 112, 171-175). En effet, plusieurs études ont rapporté un effet préventif dans le développement du DT2, dont l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, avec la mise en place de changements dans les habitudes de vie, tels que l'augmentation de la pratique d'activités physiques (176-180). De plus, plusieurs études ont rapporté les bienfaits de l'activité physique sur le DT2. Par exemple, chez les patients pré-diabétiques ou diabétiques des programmes d'exercices, aérobie et de résistance, combinés (réalisés lors du même entraînement) permettent l'amélioration du contrôle glycémique jugé par l'HbA1c (171), l'action de l'insuline (173) et de l'inflammation plasmatique sub-clinique (172).

L'activité physique aérobie ou en résistance permet une diminution moyenne d'environ 0.6% de l'HbA1c (181-183) ce qui, compte tenu de la très forte relation entre l'HbA1c et le risque de complications, permettrait de réduire les complications. Par exemple, une diminution de 1% de l'HbA1c sur 10 ans réduit de 37% les complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) présentes dans le DT2 (184). Cet effet hypoglycémiant, avec de possibles bénéfices sur le risque de complications, pourrait aussi être applicable dans le DAFK.

Plusieurs études ont rapporté que même en l'absence de perte de poids pour les sujets atteints de DT2, la pratique d'activité physique régulière, même en petite quantité, permettait un meilleur contrôle glycémique (185). De plus, l'activité physique permet de moins grandes fluctuations glycémiques post prandiales et donc un meilleur contrôle du diabète, comparativement à des sujets sédentaires (186).

Une méta-analyse de Umpierre et ses collaborateurs (187), rapporte que la réduction de l'HbA1c est plus grande lorsque la pratique d'activité physique s'élève à 150 minutes ou plus par semaine. Quoique encore un sujet controversé, les programmes d'activités

physiques structurés favorisant une plus grande intensité semblent avoir un meilleur impact sur le contrôle des paramètres glycémiques. Par contre, tous les types d'activités physiques ont des effets bénéfiques sur le contrôle du diabète. L'activité aérobie est rapportée pour améliorer l'HbA1c et l'amélioration varie en fonction de l'intensité de l'activité (181, 188, 189). De plus, elle permet une amélioration de la capacité aérobie chez les sujets atteints de DT2 (173), de même que dans la population en générale. L'activité physique en résistance joue elle aussi un rôle dans le contrôle de la glycémie en réduisant la glycémie à jeun et en augmentant la sensibilité à l'insuline (190), mais également dans la perte de masse grasse et le maintien de la masse maigre (191). De plus, elle permet généralement un gain en force et en endurance musculaire, améliore la flexibilité et améliore les facteurs de risques pour les maladies cardiovasculaires (pression artérielle, lipides, etc.) (112). L'exercice combiné, aérobie et résistance, réalisé lors du même entraînement, semble donner de meilleurs résultats dans le contrôle glycémique que l'exercice aérobie ou en résistance seul (171, 174). En effet, une plus grande diminution de l'HbA1c (-0.9% vs -0.3±0.2%) est observée suite à un programme régulier d'exercices combinés (171). De plus, Balducci et ses collaborateurs, ont rapporté qu'un programme d'entraînement combiné améliorerait le profil inflammatoire, diminuait la résistance à l'insuline et améliorerait le profil de cytokines avec une réduction de l'IL-1 β , IL-6, TNF- α et de la CRP-hs, chez les sujets DT2 (192).

En résumé, les effets bénéfiques de l'exercice sur le DT2 sont nombreux et se poursuivent de 2 à 72h après la pratique de l'activité (181, 193, 194). En effet, un muscle ayant été entraîné consomme une plus grande quantité de glucose pendant la récupération, en particulier pour reconstituer les stocks de glycogène (195, 196). De plus, la pratique régulière d'exercice ou d'activité physique chez les sujets atteints de DT2, permet une plus grande utilisation musculaire du glucose que la capacité de glycolyse du foie, ce qui mène à une diminution de la glycémie plasmatique (116). Les bénéfices dépassent le contrôle glycémique car l'exercice régulier permet aussi de multiples effets bénéfiques sur les autres facteurs de risques cardiovasculaires (pression artérielle, lipides, etc.) (112).

2.6 DAFK et Activité Physique

Plusieurs similarités ont été rapportées entre le DT2 et le DAFK. En particulier le DAFK est tout comme le DT2, précédé d'une longue phase pré-diabétique (intolérance au glucose) caractérisée par des grandes fluctuations glycémiques postprandiales. Dans le DT2, une intervention portant sur le mode de vie incorporant l'activité physique régulière permet de retarder ou de prévenir celui-ci (176, 197). De plus, comme dans le DT2 la sécrétion d'insuline est altérée mais présente dans le DAFK (37, 198). Une inflammation systémique est également identifiable dans les 2 pathologies (79, 89, 108, 192). Enfin, tel que mentionné plus haut (voir section 1.4), le DT2 est caractérisé par une résistance à l'insuline presque toujours présente et il est probable que les patients atteints de DAFK présentent eux aussi une résistance à l'insuline. Cependant à la différence du DT2, pour le DAFK l'obésité n'est pas un facteur de risque prépondérant dans le développement de la maladie, mais il est possible que les sujets atteints de FK puissent bénéficier de la pratique d'activité physique pour améliorer leur santé et en particulier la fonction pulmonaire. Cependant, pour l'instant, aucune étude ne s'est penchée sur la pratique d'activité physique pour les sujets présentant un DAFK ou au stade du pré-diabète afin d'améliorer le contrôle glycémique.

Présentement, les recommandations sur l'activité physique et le DAFK ne sont pas clairement établies et sont plutôt basées sur celles offertes aux sujets atteints de DT2. Les sujets atteints de DAFK sont fortement invités à intégrer l'activité physique dans leur routine à raison de 150 minutes par semaine (55). Cependant, ces recommandations ne sont pas nécessairement adaptées à la condition pulmonaire et physique de chaque sujet atteint de DAFK. Il est donc primordial que chacun soit évalué préalablement et reçoive des recommandations spécifiques (109). Ainsi une amélioration possible de la tolérance au glucose, suivant ces recommandations, permettrait d'offrir une modalité thérapeutique non pharmacologique pour le traitement du DAFK ou des anomalies de tolérance au glucose (pré-diabète) (176).

Puisqu'il n'existe aucune étude démontrant que l'exercice améliore la tolérance au glucose chez les patients atteints de FK, nous voulons évaluer l'impact d'un programme

d'exercices combinés sur la glycémie chez les sujets atteints de FK, qui sont classifiés comme INDET, IGT ou DAFK de novo (sans médicament pour le DAFK). L'exercice régulier pourrait être bénéfique à tous les stades de la FK, mais il nous a semblé important de cibler, pour une preuve de concept, les sujets sans traitement pharmacologique pour le diabète.

Au-delà de l'impact sur la qualité de vie et la fonction pulmonaire, ces bénéfices pourraient contribuer à améliorer la tolérance au glucose en améliorant la sensibilité à l'insuline. Il est donc pertinent d'évaluer l'effet d'un programme d'exercices combinés chez les patients atteints de FK, puisqu'en plus des multiples bénéfices établis les patients pourraient présenter une amélioration de la tolérance au glucose. En effet, un programme d'exercices combinés, tel que mentionné plus haut (voir section 2.5), permet une plus grande amélioration dans le contrôle glycémique comparativement à l'exercice aérobie ou en résistance réalisé seul, chez des patients atteints de DT2 (171, 174, 199). Cette amélioration pourrait se traduire par une simplification des consignes nutritionnelles, retarder la prise médicamenteuse et contribuer à un maintien du poids et de la fonction pulmonaire, ce qui pourrait contribuer à réduire le fardeau thérapeutique des patients, des proches et des équipes soignantes.

CHAPITRE 2 : OBJECTIFS ET HYPOTHÈSE DE RECHERCHE

1. Hypothèse de recherche

Nous avons vérifié si un programme d'exercices aérobie et de résistance, combinés, permet d'améliorer les anomalies de la tolérance au glucose chez les patients atteints de FK.

1.1 Objectif primaire

Déterminer si les patients atteints de FK ont une amélioration de la glycémie à la 2^e heure d'un test d'hyperglycémie par voie orale (HGPO), suite à un programme d'exercices combinés.

1.2 Objectifs secondaires

- Évaluer si la pratique régulière d'activités physiques combinées modifie le profil inflammatoire (protéine C-réactive, les cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , YKL-40)) associé au DAFK.
- Déterminer si la pratique régulière d'activités physiques combinées améliore:
 - la tolérance à l'effort,
 - la force et l'endurance musculaire,
 - les indices de sensibilité à l'insuline,
 - la glycémie à la première heure de l'HGPO,
 - la qualité de vie,
 - la masse maigre.

CHAPITRE 3 : ARTICLE SCIENTIFIQUE EN PRÉPARATION

1. Ma contribution

Cette étude pilote a été réalisée dans le cadre de mon projet de maîtrise. J'ai donc participé activement à la rédaction du protocole avec Dr Yves Berthiaume et Dr Rémi Rabasa-Lhoret. J'ai coordonné le recrutement des participants, les rendez-vous de ceux-ci aux différentes visites, de même que les différents tests nécessaires aux données obtenues, en plus de réaliser les programmes d'entraînement et d'en faire la démonstration. J'ai également assuré le suivi d'entraînement à chaque mois, ainsi qu'une fois par semaine par appel téléphonique. De plus, j'ai fait la majeure partie de la collecte des données, de l'analyse et de l'interprétation des résultats. J'ai également participé activement à la rédaction de ce manuscrit et à la recherche de littérature.

Ce manuscrit a été écrit selon le guide de soumission d'un article dans le *Journal of Cystic Fibrosis*.

2. Article 1

COMBINED EXERCISE TRAINING IMPROVES GLYCEMIC CONTROL IN ADULT PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: A PILOT STUDY

Nadia Beaudoin ^a, Guillaume F. Bouvet ^a, Adèle Coriati ^{a,c}, Rémi Rabasa-Lhoret ^{a,b,c},
Yves Berthiaume ^{a,b}

^aInstitut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM), 110 Pines avenue West,
Montreal, Quebec, Canada

^bDepartment of Medecine, Université de Montréal, 2900, boul. Édouard-Montpetit,
Montréal (Québec) Canada H3T 1J4

^cDepartment of Nutrition, Université de Montreal, 2405, chemin de la Côte-Ste-
Catherine, Montréal (Québec), Canada H3T 1A8

Running Title: Glycemic control in CF

Send correspondence and reprint requests to:

Dr Yves Berthiaume

110 Avenue des Pins Ouest

Montréal, Québec, Canada

H2W 1R7

Telephone: [REDACTED]

Fax: [REDACTED]

Number of words:

Number of tables: 2

Number of figures: 3

Abstract

Background: Abnormal glucose tolerance and diabetes are the most common comorbidities in cystic fibrosis (CF). Studies in type 2 diabetes demonstrated an improvement of glycemic control in patients undertaking combined (aerobic & resistance) exercise programs. The aim of the study was to determine if a combined exercise program is beneficial to improve plasma glucose at 2-h of oral glucose tolerance test (OGTT) in CF.

Method: 18 CF participants with abnormal glucose tolerance were recruited for this study (Clinicaltrial.gov: NTC02127957). Participants were randomly assigned to a control or exercise group for 12 weeks. VO₂max, OGTT, muscular endurance and strength, and quality of life were measured pre and post intervention.

Results: 14 participants completed the protocol. The exercise group improved their 2-h glucose (-2.34 +/- 0.87 mmol/L; $p < 0.01$; CI 99.22%) and presented a reduction of 17.2% ($p < 0.05$) in the total glucose area under the curve. No significant change for other parameters was observed after the 12 weeks.

Conclusion: A combined exercise program improves glycemic control in CF.

Keywords: Cystic Fibrosis Related Diabetes, combined exercise, glucose tolerance

Introduction:

Cystic fibrosis (CF) is the most common lethal autosomal recessive disease among Caucasians, affecting 1 in every 3800 births in Canada (1). The improvement in life expectancy in CF is associated with the emergence of secondary complications such as CF-related diabetes (CFRD). Impaired glucose tolerance (IGT) and CFRD are the most common co-morbidities in CF and their prevalence is evolving along with the improved survival of CF patients. In fact, 20% of adolescents and 40-50% of adults develop CFRD (2). CFRD is associated with a poor nutritional status, premature decline in lung function, microvascular complications and an increase in pulmonary infections. Moreover, the presence of CFRD in CF patients increases up to 6 times their risk of morbidity and mortality (3, 4).

The natural history of the development of CFRD is not clearly established. However, glycemic status may fluctuate over time, depending on health status, before CFRD arises. During the prediabetes phase, a period of accelerated decline in lung function and body weight was observed 2 to 4 years before the onset of CFRD (5-7). The cause of this accelerated decline is not established, but the roles of increased glucose excursions and a decrease in insulin secretion are suspected (6) (Coriati et al. *Acta Diabetol*, under revision). It is thought that insulin insufficiency, independently of its effect on blood glucose levels, has a negative impact on the clinical status of patients with CF by compromising their nutritional status, leading to increased protein catabolism and weight loss (8).

A relationship between pulmonary infection and hyperglycemia was described by Brennan and his colleagues (9). Furthermore, according to blood glucose measurements obtained by continuous blood glucose monitoring (CGMS), CF subjects are hyperglycemic over 50% of the day. That study also they showed that high plasma glucose (≥ 8 mmol/L) is associated with elevated pulmonary airway glucose (9), which consequently induces an increase of bacterial colonization. Because pulmonary bacteria growth is susceptible to glucose, these data suggest a predisposition of CF subject with abnormal glucose tolerance to bacterial pulmonary infections (9, 10). Finally, studies have reported that glucose fluctuations, even in the

absence of CFRD, could promote recurrent pulmonary exacerbations in some patients (10, 11).

CFRD decreases largely the quality of life (QoL) with its complications and requirement for insulin therapy (12, 13). Numerous studies have shown that insulin therapy stabilizes lung function and allows weight gain (14-16). However, oral hypoglycemic agents seem to have a significant effect on these factors. With very few therapeutic options available to prevent or treat CFRD, development of any other non-pharmacologic option, such as physical activity, need to be explored. Moreover, the risk of developing CFRD and abnormal glucose tolerance is expending with the increase in the median survival age, and is simultaneously associated with a premature decline in overall health.

In the general population, it is well established that exercise plays a role in the prevention of type 2 diabetes mellitus (T2DM) (17-19) and later to improves glycemic control (17, 20, 21) mainly through positive impact on insulin sensitivity (22). Several studies have reported the benefits of a combined aerobic and resistance exercise program (made during the same training session) for patients with T2DM or pre-diabetes, on glycemic control as judged by the glycated hemoglobin (HbA1C) (21), insulin sensitivity, 2-hour of OGTT plasma glucose (23) and inflammation (18). No studies have yet explored whether these effects could be applicable for CF patients with abnormal glucose tolerance.

The aim of our study was to investigate if 12 weeks of a combined exercise program would improve plasma glucose at the 2nd hour of the OGTT. Our hypothesis was that a combined exercise program would improve abnormal glucose tolerance as well as glycemic control in CF patients. This is the first pilot study, to our knowledge, that evaluates the impact of exercise in CF subjects with abnormal glucose tolerance.

Materials and Methods:

Subject

Adult CF patients (>18 years) were recruited in a randomly assigned study, between August 2013 and November 2014 at the CF clinic of the Centre Hospitalier de

l'Université de Montréal (CHUM). The protocol was approved by the Institutional Review Board of the CHUM and the Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM), and a written informed consent was obtained prior to data collection. Inclusion criteria include: sedentary (less than 105 minutes of activity per week), FEV₁ (forced expiratory volume in one second) >40%, clinically stable for the last 6 weeks and with abnormal glucose tolerance (impaired glucose intolerance (IGT), cystic fibrosis related diabetes (CFRD) without treatment for diabetes, or elevated one hour plasma glucose at the OGTT (indeterminate; 1-h oral glucose tolerance test (OGTT) >11.0 but 2h-OGTT <7.8mmol/L (INDET)). Exclusion criteria were the presence of pulmonary exacerbations, use of oral or intravenous corticosteroid, and known of desaturation in effort and history of hemoptysis in the last 6 weeks. Information is available on Clinicaltrial.gov (NTC02127957).

As estimated by statistical power analysis, 18 to 24 participants had to be recruited for the study (graphpad state mate, version 2). We predicted the following change in the level of plasma glucose at 2-h of OGTT, post-intervention: Exercise group: -1.5 mmol/L \pm 1.37mmol/L (23). To achieve a power of 80% ($p < 0.05$) and to reject the null hypothesis, 2 groups of 9 subjects would need to be recruited. Comparable data indicate that the difference in response between the pairs is normally distributed with a standard deviation of 1.37.

Participants attended our laboratory on 6 occasions for the exercise group and on 4 occasions for the control group (fig.1). The following tests were administered before and after the 12-week protocol.

OGTT

After an overnight fast, all subjects came to the IRCM and underwent a 2 hour OGTT. They ingested in less than 5 minutes a glucose solution: 1.75 g/kg of body weight with a maximum of 75g according to the guidelines of the Canadian Diabetes Association (24). Blood samples were drawn at 0, 30, 60, 90 and 120 minutes to measure plasma glucose and insulin concentrations. Using the American Diabetes Association criteria (13), patients were categorized as having abnormal glucose

tolerance (INDET plasma glucose > 11.1 mmol/L at 1hour of OGTT, IGT with 2-h plasma glucose between 7.8-11.1 mmol/L, CFRD with 2-h plasma glucose > 11.1 mmol/L).

After blood was drawn, plasma glucose level was measured immediately in duplicate with a Glucose Analyzer (YSI 2300 STAT plus, glucose & lactate analyzer; SI Inc.). Insulin and inflammatory markers samples were kept frozen at -80oC until analysis. Insulin concentration was measured in duplicate using human insulin radioimmunoassay (Linco Research, Inc. St-Charles MO USA). We used insulin and glucose values during the OGTT to evaluate insulin secretion and sensitivity. We used the index proposed by Stumvoll & al. to measure insulin sensitivity while the area under the curve values (AUC) were used to calculate first phase and second phase insulin secretion (25, 26) .

Clinical data

Body weight and height were measured (light clothing, shoes removed) and percent of body fat (%) and fat free mass (kg) was assessed using Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) ((Lunar Prodigy iDXA system (General Electric Lunar Corporation, Madison, Wisconsin, USA)). Pulmonary function was measured using the American Thoracic Society Standards and FEV₁ (L/sec) and % of FEV₁ predicted was calculated (Medgraphic 1870, St-Paul Minnesota). Muscular strength was calculated using Wathen formula (27) after the maximal strength testing (1RM) (seated bench press, leg press, lat pull-down and biceps curl). Maximal aerobic capacity (VO₂max) was measured using a graded exercise test on an ergocycle Ergoline 900 (Bitz, Germany) until voluntary exhaustion and power output was increased by 5 to 15 W every minute. During the maximal exercise testing, expired gas samples were analyzed through a mixing chamber with 30 seconds time averaging using a Moxus (AEI Technologies Inc, Naperville, IL, USA) cardiorespiratory exercise test station. The highest 30-second average of oxygen uptake value obtained during the exercise test was considered as VO₂peak. Heart rate was monitored using an ECG, 12 derivations (Nasiff Associate Inc. New York, NY,

USA), throughout the testing. Pulse oximetry was obtained using Nonin portable saturimetry (Model 8000AA-WO, de Nonin Medical, Inc. Plymouth MN, USA). Arterial blood pressure was measured every 2 minutes using a manual sphygmomanometer. Two questionnaires (QoL (CFQ-R) (28) and physical activity (Educoeur en route (<http://www.ircm.qc.ca/CLINIQUE/educoeur/Documents/questionnaire.pdf>; p.4)) were administered before and after the protocol.

Cytokine serum levels

Fasting blood samples were used to quantify inflammatory marker concentrations. Interleukin-1beta (IL-1 β) (AL220C), IL-6 (AL223C), IL-8 (AL224C), and TIMP-1 (AL272C) protein levels were measured in duplicate using a commercial sandwich alpha technique-linked immunosorbent assay kit (alphaLISA assay, Perkin Elmer, Wellesley, MA, USA) according to the manufacturer's instructions, with the exception that the antibody incubation was carried out overnight. YKL-40 protein level was quantified in duplicate using a commercial ELISA kit (Duo Set ELISA, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) customized with ALPHA® (Amplified luminescent proximity homogeneous assay) technology, according to manufacturer's protocol. CRP-HS was quantified by a turbidimetric assay of antibody coupled to the in a Cobas Integra® 400 plus analyzer (Roche Diagnostics LTD, Indianapolis, USA).

Physical activity monitoring

Participants wore a physical activity monitor, the SenseWear Armband Pro 3 (SWA, Bodymedia, Pittsburgh, PA), for 5 days, pre and post intervention. The SWA was worn on the upper right arm (on the triceps at the mid-humerus point). The SWA captures data through a 2-axis accelerometer and heat flux, galvanic skin response, skin temperature, and near-body ambient temperature sensors. The data as well as gender, age, body weight, height, handedness and smoking status were used to calculate energy expenditure using the Innerview Research Software version 7.1

developed by the manufacturer. SWA was previously validated for the CF population (29) and also against doubly labelled water for healthy adults (30).

Training program

Aerobic training

Aerobic exercise consisted of walking, jogging, cycling, or elliptical trainer, 3 times a week. Each session was between 30 to 40 minutes (warm-up: 5 minutes, work phase 10-25 minutes, cool down 2-5 minutes). During weeks 0 to 4, intensity was at 60% of VO₂ max achieved during maximal aerobic capacity testing. Thereafter, intensity was increased every 4 weeks (70% (week 4), 80% (week 8)). Modified Borg scale was used to quantify dyspnea and fatigue as well as to adjust training intensity.

Resistance training

Resistance training program consisted of 5 to 7 exercises for large muscle groups (quadriceps, pectoral, back, biceps, shoulder, triceps or abdominal). All subjects performed 1-2 sets of 8 to 12 repetitions, 3 times a week with a charge of 30-50% of one maximal repetition test. The rest period between sets lasted 60 seconds. Exercises were changed or adjusted every 4 weeks and subjects were instructed to progressively increase sets and repetitions for up to 3 sets of 12 to 15 repetitions. Subjects used free weight, elastic or body weight to execute their exercises. Each training session ended with 2 to 4 flexibility exercises. Subjects were instructed to do the aerobic training and resistance training on the same day, 3 days a week with a day off between each training session. Diaries were given to participants to record their training session. Once every four weeks (week 1, 4 and 8), participants from the exercise group underwent a supervised training session.

Statistical analysis

Results are expressed as mean \pm SD or SEM. Statistical analysis was performed using statistical software GraphPad Prism, version 6 (GraphPad Software, Inc).

La Jolla, CA, USA). An Agostino and Pearson standardization test was used and based on results, a paired t-test (parametric) or Wilcoxon signed-rank test (non-parametric) was used to evaluate the pre-post difference in each groups. In addition, a two-way ANOVA (group effect, exercise effect, interaction between the two) with repeated measures was done to assess all the variables simultaneously. A value of $p \leq 0.05$ was considered as statistically significant.

Results:

Eighteen CF patients were included in the study; one patient was not compliant to the exercise regimen and 3 patients dropped out of the study (2 patients had pulmonary exacerbations and 1 patient had a significant drop in blood pressure following maximal aerobic capacity testing). A total of 14 participants were kept for analysis. Characteristics of patients are presented in Table 1. Among the participants, two were INDET, 11 were IGT and 2 were CFRD. Patients in both groups were comparable in terms of FEV₁, body mass index (BMI), age and glucose tolerance status (Table 1). The exercise regimen was well tolerated (no musculoskeletal pain or complain was reported, decrease in dyspnea was reported also by all participants in the exercise group).

Glucose and insulin response to OGTT

Participants from the exercise group improved their glucose tolerance after 12 weeks of combined exercise program. In the intervention group, the 2-hour OGTT plasma glucose was reduced by $-2.34 \text{ mmol/L} \pm 0.87$ ($p < 0.01$) while it remained stable for the control group. Glucose reduction was observed at all OGTT time points (Table 2). We observed a 17.2% ($p < 0.05$) reduction of total glucose AUC for the exercise group, while this parameter remained stable for the control group. Insulin excursion was more variable as we observed no significant differences for individual time points as well as for the total insulin AUC. However, the insulin sensitivity index

increased in the exercise group ($p < 0.05$), while no change was seen in the control group.

Inflammatory markers

No significant change in cytokine or biomarker levels was observed, except for YKL-40 (Table 2). Interestingly, patients from the exercise group showed a stable concentration of IL-8, post intervention, contrary to what is seen in the control group, where IL-8 was increased. Moreover, CRP-hs levels were decreased in the exercise group following 12 weeks of training (fig.3). Also, circulating YKL-40 protein levels were significantly increased ($p = 0.05$) in the exercise versus control group (Table 2).

Exercise capacity and muscular strength

Significant improvements in muscular strength for leg press ($p < 0.01$) and seated bench press ($p < 0.05$) were observed. No significant difference was detected in latpull down ($p = 0.0977$) or bicep curls ($p = 0.078$) (Table 2). Moreover, no significant change was observed in the exercise capacity, pulmonary parameters, anthropometric data, energy expenditure or quality of life (QoL) over the 12 weeks (supplementary data).

Discussion:

The present pilot study is the first of its kind to demonstrate that 12 weeks of a combined (aerobic and resistance) exercise training program was feasible in adults with CF and can significantly improve glucose tolerance and muscular strength in CF patients. We also showed that exercise alone without any pharmacologic intervention leads to an improvement in glucose tolerance in CF.

The magnitude of glucose tolerance improvement was comparable to what was observed in patients with T2D after 16 weeks of combined training (22). In T2D patients, such improvement is mainly related to the positive impact of exercise in ameliorating insulin sensitivity. However, glucose intolerance in CF is mainly related

to reduced insulin secretion (26) and the role of insulin resistance is still debated (16, 31). However, other studies reported an increase in insulin resistance with the deterioration of glucose tolerance (11). CFRD is also associated with chronic inflammation (32) and oxidative stress, both contributing to insulin resistance (33, 34). Moreover, chronic inflammation, use of glucocorticoids and infections are also factors that contribute to insulin resistance (35).

However, contrary to what is normally seen in T2DM (23), insulin secretion did not change with training. This is somewhat expected since the decrease in insulin secretion in CF progress over time and is associated with a significant decrease in the beta cells mass (26, 35-37). Using the Stumvoll index, we observed an improvement in insulin sensitivity in the exercise group (Table 2). Since multiple preventive studies in T2DM reported improvement in insulin sensitivity following life style modification such as increase in physical activity (22), we can most likely attribute the improvement observed post exercise to a change in insulin sensitivity, rather than insulin secretion.

Changes in the concentration of inflammatory markers after an acute exercise regimen was previously reported (38-40). There was only a small non-significant reduction in CRP-hs after 12 weeks of training, as seen in T2DM study (18). However, we did not observe significant changes in any other cytokines or inflammatory markers in our CF population, except for the YKL-40 protein, which is increased in the serum of the exercise group. YKL-40 is a glycoprotein that is released by neutrophils and macrophages. This protein was identified in multiple inflammatory diseases such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (41). YKL-40 was also shown to correlate with pulmonary function and disease severity (42-44). The increase of YKL-40 has been described to inhibit TNF- α , a known inducer of inflammation and insulin resistance in human skeletal muscle cells (45). They concluded that YKL-40 could be an auto protective factor of skeletal muscle tissues. Our results are in concordance with this observation, thus suggesting

that YKL-40, similarly to IL-6, could be considered as an anti-inflammatory molecule as well as a pro-inflammatory biomarker (45).

Similarly to other studies that showed no significant difference in maximal aerobic capacity or pulmonary parameters after 12 to 52 weeks of training (46, 47), we also did not observe changes in these parameters after the 12 weeks of training. Moreover, Moorcroft and colleague (47) reported a stabilized pulmonary function throughout the 52 weeks of training. Similarly, pulmonary function over 12 weeks also did not change in both our control and exercise groups. Therefore a longer period of training could be useful to observe stabilization in FEV₁ following an exercise training program. It should be noted that our power size was calculated for our main objective and not for our secondary objectives. Additionally, as shown in other studies (46, 48), maximal strength was significantly increased in our exercise group compared to our control group. At baseline, maximal strength was comparable in both groups, and increase in maximal strength can probably be related to resistance exercise.

Physical activity is an important therapeutic strategy to improve exercise capacity, QoL, muscular endurance and strength, muscle mass and bone density in CF (49, 50). Regular exercise can also lead to a reduction of dyspnea and stabilization in pulmonary function in these patients (49, 50). Other benefits could be present with regular exercise in CF, such as glycemic control, as seen in T2DM (21, 23). More options are required for this population in terms of treatment to improve their overall health.

This non-pharmacological therapeutic approach could offer an intervention that has the potential to delay the onset of CFRD. It also supports the clinical burden of illness. This is the first study that measures the impact of exercise on glycemic control in CF patients. Our study needs to be confirmed in other adult cohorts of CF patients.

The present study has several limitations. The length of the study of only 3 month might not have been sufficient enough to show improvement in exercise capacity, QoL, inflammation or fat free mass, as seen in other studies (46). Adaptation to

increase muscle mass or see positive effect in QoL and inflammatory biomarkers (40) in CF, may take a longer period of training (51). Prolonging the study program for more than 6 month might have allowed us to detect positive changes (47, 52). This lack of significant change in IL-8 and CRP could be related to the variability among patients and also from our small sample size. It should be noted that our power size was calculated for our main objective and not for our secondary objectives. Hence, a larger sample size is definitely required to see significant improvement on inflammatory markers. Furthermore, exploring inflammatory marker levels might be better in sputum instead of serum.

Conclusion:

A combined exercise program (aerobic and resistance) improves glycemic control in patients with CF, suggesting a significant potential for this non-pharmacological approach. Since the risk of developing CFRD and abnormal glucose tolerance increases with age, therapeutic options to better control glucose tolerance are essential if we want to continue to improve the overall health and median survival of CF patients. Exercise as a non-pharmacological therapeutic approach could be one of the intervention that has the potential to delay the onset of CFRD. However, such promising results should be confirmed in longer and larger trials and potentially demonstrate positive changes in the quality of life, systemic inflammation and body composition.

Acknowledgments:

The authors wish to acknowledge Anne-Marie Lavoie-Pilote and Corinne Suppere who assisted in data collection and testing. Contributions included the following: Y.B., N.B. and R.R.-L designed the study. N.B. and G.B. wrote the manuscript. N.B. conducted literature search and formatted the manuscript for the submission. N.B, G.B. and A.C. analyzed the data, draft the manuscript. N.B. recruited the subjects and collected the data. G.B., A.C., R.R-L. and Y.B. reviewed and edited the manuscript.

This work was supported by the Lamarre-Gosselin Chair (to Y.B.) and J-A DeSève Chair for Clinical Research (to R.R-L.). N.B. holds scholarship from Hydro-Quebec, Fondation GO and CORAMH. RRL is a senior FRQS (Fonds de Recherches en Santé du Québec) scholar.

Disclosure Summary: The authors have nothing to disclose.

Références:

1. Cystic Fibrosis Canada. Canadian Cystic Fibrosis Registry 2012. Annual Report Toronto, ON, Canada: cysticfibrosis.ca; 2012 [cited 2014]. Available from: <http://www.cysticfibrosis.ca>.
2. 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*. 2009 Sep;32(9):1626-31. PubMed PMID: 19542209. Pubmed Central PMCID: PMC2732133. Epub 2009/06/23. eng.
3. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *The Journal of pediatrics*. 2005 May;146(5):681-7. PubMed PMID: 15870674. Epub 2005/05/05. eng.
4. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000 Sep;162(3 Pt 1):891-5. PubMed PMID: 10988101. Epub 2000/09/16. eng.
5. Langg S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *European journal of pediatrics*. 1992 Sep;151(9):684-7. PubMed PMID: 1396931. Epub 1992/09/01. eng.
6. Hameed S, Morton JR, Jaffe A, Field PI, Belessis Y, Yoong T, et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes care*. 2010 Feb;33(2):221-6. PubMed PMID: 19910502. Pubmed Central PMCID: PMC2809253. Epub 2009/11/17. eng.
7. Sims EJ, Green MW, Mehta A. Decreased lung function in female but not male subjects with established cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes care*. 2005 Jul;28(7):1581-7. PubMed PMID: 15983304. Epub 2005/06/29. eng.
8. Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 1998 Jul;133(1):10-7. PubMed PMID: 9672504. Epub 1998/07/22. eng.
9. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, Johnson J, Holliman R, Baines DL, et al. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic

- fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2007 Apr;6(2):101-9. PubMed PMID: 16844431. Epub 2006/07/18. eng.
10. Philips BJ, Redman J, Brennan A, Wood D, Holliman R, Baines D, et al. Glucose in bronchial aspirates increases the risk of respiratory MRSA in intubated patients. *Thorax*. 2005 Sep;60(9):761-4. PubMed PMID: 16135681. Pubmed Central PMCID: PMC1747508. Epub 2005/09/02. eng.
11. Costa M, Potvin S, Hammana I, Malet A, Berthiaume Y, Jeanneret A, et al. Increased glucose excursion in cystic fibrosis and its association with a worse clinical status. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2007 Nov 30;6(6):376-83. PubMed PMID: 17409029. Epub 2007/04/06. eng.
12. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 1994 Aug;83(8):849-53. PubMed PMID: 7981562. Epub 1994/08/01. eng.
13. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes care*. 2010 Dec;33(12):2697-708. PubMed PMID: 21115772. Pubmed Central PMCID: PMC2992215. Epub 2010/12/01. eng.
14. 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 paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 1994 Jan;83(1):72-7. PubMed PMID: 8193478. Epub 1994/01/01. eng.
15. Moran A, Pekow P, Grover P, Zorn M, Slovis B, Pilewski J, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes care*. 2009 Oct;32(10):1783-8. PubMed PMID: 19592632. Pubmed Central PMCID: PMC2752940. Epub 2009/07/14. eng.

16. Mohan K, Miller H, Dyce P, Grainger R, Hughes R, Vora J, et al. Mechanisms of glucose intolerance in cystic fibrosis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2009 Jun;26(6):582-8. PubMed PMID: 19538232. Epub 2009/06/23. eng.
17. Albright A, Franz M, Hornsby G, Kriska A, Marrero D, Ullrich I, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. *Medicine and science in sports and exercise*. 2000 Jul;32(7):1345-60. PubMed PMID: 10912903. Epub 2000/07/27. eng.
18. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD, et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation: official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2007 Dec;14(6):837-43. PubMed PMID: 18043308. Epub 2007/11/29. eng.
19. Hordern MD, Cooney LM, Beller EM, Prins JB, Marwick TH, Coombes JS. Determinants of changes in blood glucose response to short-term exercise training in patients with Type 2 diabetes. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2008 Nov;115(9):273-81. PubMed PMID: 18254721. Epub 2008/02/08. eng.
20. Zitkus BS. Update on the American Diabetes Association Standards of Medical Care. *The Nurse practitioner*. 2014 Aug 16;39(8):22-32; quiz -3. PubMed PMID: 24979246. Epub 2014/07/01. eng.
21. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2007 Sep 18;147(6):357-69. PubMed PMID: 17876019. Epub 2007/09/19. eng.
22. Uusitupa M, Lindi V, Louheranta A, Salopuro T, Lindstrom J, Tuomilehto J. Long-term improvement in insulin sensitivity by changing lifestyles of people with impaired glucose tolerance: 4-year results from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes*. 2003 Oct;52(10):2532-8. PubMed PMID: 14514637. Epub 2003/09/30. eng.

23. Tokmakidis SP, Zois CE, Volaklis KA, Kotsa K, Touvra AM. The effects of a combined strength and aerobic exercise program on glucose control and insulin action in women with type 2 diabetes. *European journal of applied physiology*. 2004 Aug;92(4-5):437-42. PubMed PMID: 15232701. Epub 2004/07/03. eng.
24. Goldenberg R, Punthakee Z. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Canadian journal of diabetes*. 2013 Apr;37 Suppl 1:S8-11. PubMed PMID: 24070969. Epub 2014/05/16. eng.
25. Stumvoll M, Van Haeften T, Fritsche A, Gerich J. Oral glucose tolerance test indexes for insulin sensitivity and secretion based on various availabilities of sampling times. *Diabetes care*. 2001 Apr;24(4):796-7. PubMed PMID: 11315860. Epub 2001/04/24. eng.
26. Hammana I, Potvin S, Tardif A, Berthiaume Y, Coderre L, Rabasa-Lhoret R. Validation of insulin secretion indices in cystic fibrosis patients. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2009 Dec;8(6):378-81. PubMed PMID: 19782008. Epub 2009/09/29. eng.
27. McNair PJ, Colvin M, Reid D. Predicting maximal strength of quadriceps from submaximal performance in individuals with knee joint osteoarthritis. *Arthritis Care & Research*. 2011;63(2):216-22.
28. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2347-54. PubMed PMID: 16236893. Epub 2005/10/21. eng.
29. Dwyer TJ, Alison JA, McKeough ZJ, Elkins MR, Bye PT. Evaluation of the SenseWear activity monitor during exercise in cystic fibrosis and in health. *Respiratory medicine*. 2009 Oct;103(10):1511-7. PubMed PMID: 19464863. Epub 2009/05/26. eng.
30. Brazeau AS, Beaudoin N, Belisle V, Messier V, Karelis AD, Rabasa-Lhoret R. Validation and reliability of two activity monitor for energy expenditure assessment. *Journal of science and medicine in sport / Sports Medicine Australia*. 2014 Nov 7. PubMed PMID: 25466490. Epub 2014/12/04. Eng.

31. Yung B, Noormohamed FH, Kemp M, Hooper J, Lant AF, Hodson ME. Cystic fibrosis-related diabetes: the role of peripheral insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2002 Mar;19(3):221-6. PubMed PMID: 11963922. Epub 2002/04/20. eng.
32. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*. 2014 Sep;15 Suppl 20:65-76. PubMed PMID: 25182308. Epub 2014/09/04. eng.
33. Ntimbane T, Krishnamoorthy P, Huot C, Legault L, Jacob SV, Brunet S, et al. Oxidative stress and cystic fibrosis-related diabetes: a pilot study in children. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2008 Sep;7(5):373-84. PubMed PMID: 18420468. Epub 2008/04/19. eng.
34. Ziai S, Coriati A, Gauthier MS, Rabasa-Lhoret R, Richter MV. Could T cells be involved in lung deterioration and hyperglycemia in cystic fibrosis? *Diabetes research and clinical practice*. 2014 Jul;105(1):22-9. PubMed PMID: 24731255. Epub 2014/04/16. eng.
35. Hardin DS, Leblanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2001 Nov;281(5):E1022-8. PubMed PMID: 11595659. Epub 2001/10/12. eng.
36. Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson RP. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 1991 May;118(5):715-23. PubMed PMID: 2019925. Epub 1991/05/01. eng.
37. Lanng S, Thorsteinsson B, Roder ME, Orskov C, Holst JJ, Nerup J, et al. Pancreas and gut hormone responses to oral glucose and intravenous glucagon in cystic fibrosis patients with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Acta endocrinologica*. 1993 Mar;128(3):207-14. PubMed PMID: 8480468. Epub 1993/03/01. eng.
38. Ionescu AA, Mickleborough TD, Bolton CE, Lindley MR, Nixon LS, Dunseath G, et al. The systemic inflammatory response to exercise in adults with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2006 May;5(2):105-12. PubMed PMID: 16403491. Epub 2006/01/13. eng.

39. Rabinovich RA, Figueras M, Ardite E, Carbo N, Troosters T, Filella X, et al. Increased tumour necrosis factor-alpha plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients. *The European respiratory journal*. 2003 May;21(5):789-94. PubMed PMID: 12765422. Epub 2003/05/27. eng.
40. Ploeger HE, Takken T, de Greef MH, Timmons BW. The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review. *Exercise immunology review*. 2009;15:6-41. PubMed PMID: 19957870. Epub 2009/12/05. eng.
41. Letuve S, Kozhich A, Arouche N, Grandsaigne M, Reed J, Dombret MC, et al. YKL-40 is elevated in patients with chronic obstructive pulmonary disease and activates alveolar macrophages. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2008 Oct 1;181(7):5167-73. PubMed PMID: 18802121. Epub 2008/09/20. eng.
42. Hector A, Kormann MS, Mack I, Latzin P, Casaulta C, Kieninger E, et al. The chitinase-like protein YKL-40 modulates cystic fibrosis lung disease. *PloS one*. 2011;6(9):e24399. PubMed PMID: 21949714. Pubmed Central PMCID: PMC3176766. Epub 2011/09/29. eng.
43. Fantino E, Gangell CL, Hartl D, Sly PD. Airway, but not serum or urinary, levels of YKL-40 reflect inflammation in early cystic fibrosis lung disease. *BMC pulmonary medicine*. 2014;14:28. PubMed PMID: 24576297. Pubmed Central PMCID: PMC3946043. Epub 2014/03/01. eng.
44. Rath T, Zwaschka L, Hage L, Kugler M, Menendez K, Naehrlich L, et al. Identification of neutrophil activation markers as novel surrogate markers of CF lung disease. *PloS one*. 2014;9(12):e115847. PubMed PMID: 25545245. Pubmed Central PMCID: PMC4278831. Epub 2014/12/30. eng.
45. Gorgens SW, Eckardt K, Elsen M, Tennagels N, Eckel J. Chitinase-3-like protein 1 protects skeletal muscle from TNFalpha-induced inflammation and insulin resistance. *The Biochemical journal*. 2014 May 1;459(3):479-88. PubMed PMID: 24512683. Epub 2014/02/12. eng.
46. Rovedder PM, Flores J, Ziegler B, Casarotto F, Jaques P, Barreto SS, et al. Exercise programme in patients with cystic fibrosis: a randomized controlled trial.

Respiratory medicine. 2014 Aug;108(8):1134-40. PubMed PMID: 25002195. Epub 2014/07/09. eng.

47. Moorcroft AJ, Dodd ME, Morris J, Webb AK. Individualised unsupervised exercise training in adults with cystic fibrosis: a 1 year randomised controlled trial. *Thorax*. 2004 Dec;59(12):1074-80. PubMed PMID: 15563708. Pubmed Central PMCID: PMC1746905. Epub 2004/11/26. eng.

48. Orenstein DM, Higgins LW. Update on the role of exercise in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2005 Nov;11(6):519-23. PubMed PMID: 16217178. Epub 2005/10/12. eng.

49. Schneiderman JE, Wilkes DL, Atenafu EG, Nguyen T, Wells GD, Alarie N, et al. Longitudinal relationship between physical activity and lung health in patients with cystic fibrosis. *The European respiratory journal*. 2014 Mar;43(3):817-23. PubMed PMID: 24176992. Epub 2013/11/02. eng.

50. Schneiderman-Walker J, Pollock SL, Corey M, Wilkes DD, Canny GJ, Pedder L, et al. A randomized controlled trial of a 3-year home exercise program in cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 2000 Mar;136(3):304-10. PubMed PMID: 10700685. Epub 2000/03/04. eng.

51. Hebestreit H, Schmid K, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Roth K, et al. Quality of life is associated with physical activity and fitness in cystic fibrosis. *BMC pulmonary medicine*. 2014;14:26. PubMed PMID: 24571729. Pubmed Central PMCID: PMC3942299. Epub 2014/02/28. eng.

52. Hebestreit H, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Hebestreit A, Schindler C, et al. Long-term effects of a partially supervised conditioning programme in cystic fibrosis. *The European respiratory journal*. 2010 Mar;35(3):578-83. PubMed PMID: 19643946. Epub 2009/08/01. eng.

Figure legend:

Figure 1: Study design

Figure 2: Plasma glucose and plasma insulin during an OGTT, pre (●) and post (■) training program (mean and SEM). *statistically significant $p < 0.05$

A) Plasma glucose in control group shows an increase in their 2-h glucose (+0.9 mmol/L; $p = 0.6875$) after 12 weeks.

B) Plasma glucose in exercise group. Our data showed that participants who adhered and completed the exercise program improved their 2-h glucose (-2.34 mmol/L ± 1.26 ; $p < 0.007$) and their glucose AUC (-17.2%; $p < 0.02$).

C) Plasma insulin in control group

D) Plasma insulin in exercise group

Figure 3: CRP-hs concentration pre and post (ctl: control group, ex: exercise group) 12 weeks of intervention (mean and SEM).

Table 1: Participants baseline characteristics (N=14)

	Exercise group	Control group
N	8	6
Age (years)	31.9(24;41)	35.5 (22;57)
Sex (M/F)	3/5	3/3
Weight (kg)	65.3 (50.4;85.3)	65.9 (48.2;82.7)
BMI (kg/m ²)	23.3 (20.2;30.2)	24.1 (20.6;27.2)
FEV1 (%)	70.5 (51;87)	73.2 (52;95)
VO2max (ml/kg ⁻¹ /min ⁻¹)	24.29 (14.9;32.8)	22.98 (14.5;31.1)
dF508homozygous/heterozygous/other	3/3/2	3/3/0
INDET/IGT/CFRD	1/5/2	1/5/0

BMI: body mass index, CF= cystic fibrosis, CFRD= cystic fibrosis related diabetes, FEV1= expiratory flow volume in 1 second, IGT= impaired glucose tolerance, INDET= indeterminate glycemia at the 1st hour of OGTT, N= number.

Table 2. Effects of intervention on metabolic, inflammatory and physical parameters.

	Exercise group			Control group		
	Baseline	12 weeks	p value	Baseline	12 weeks	p value
	Metabolic parameters:					
HbA _{1c} (%)	5.8 ±0.3	5.7 ±0.3	0.16	5.7 ±0.3	5.7 ±0.4	0.25
Plasma glucose T0 (mmol/L)	5.40 ±0.58	5.41 ±0.62	0.95	5.70 ±0.50	5.27 ±0.78	0.44
Plasma glucose T30 (mmol/L)	9.88 ±2.52	8.13 ±1.45	0.08	9.45 ±0.95	9.66 ±1.82	1
Plasma glucose T60 (mmol/L)	12.50 ±2.44	10.70 ±2.21	<0.05*	11.90 ±1.12	11.97 ±3.24	1
Plasma glucose T90 (mmol/L)	11.74 ±1.22	9.67 ±1.07	<0.02*	11.51 ±1.72	11.13 ±5.31	0.84
Plasma glucose T120 (mmol/L)	9.64 ±1.64	7.30 ±0.87	<0.01*	8.72 ±2.84	9.62 ±5.00	0.69
Glucose AUC	41.25 ±5.83	34.47 ±4.23	0.02*	40.07 ±3.92	40.2 ±11.96	0.84
Plasma insulin T0 (µU/ml)	7.44 ±1.42	7.45 ±2.03	0.69	10.68 ±5.01	12.4 ±5.29	0.31
Plasma insulin T30 (µU/ml)	22.52 ±7.83	18.14 ±7.74	0.03*	26.93 ±4.33	34.71 ±4.31	0.06
Plasma insulin T60 (µU/ml)	36.24 ±12.26	35.24 ±15.15	0.22	40.99 ±13.11	49.11 ±7.33	0.16
Plasma insulin T90 (µU/ml)	52.67 ±19.42	57.75 ±34.89	0.81	54.76 ±23.51	51.58 ±20.77	0.69
Plasma insulin T120 (µU/ml)	48.07 ±18.57	46.42 ±22.79	0.94	50.00 ±25.74	46.47 ±29.11	1
Insulin sensitivity index	0.069 ±0.009	0.085 ±0.01	<0.05*	0.069 ±0.03	0.061 ±0.04	0.56
Total insulin AUC 0-120	139.2 ±43.48	131 ±62.27	0.58	153 ±51.71	164.8 ±39.89	0.31
Inflammatory markers						
IL1b (pg/ml)	11.97 ±1.24	12.36 ±2.03	0.54	12.30 ±1.97	12.20 ±2.27	1
IL6 (pg/ml)	112.00 ±43.16	98.43 ±47.49	0.29	85.90 ±29.07	104.70 ±27.62	0.03*
IL8 (pg/ml)	46.77 ±12.66	49.02 ±28.29	0.21	35.80 ±28.42	55.00 ±47.61	0.31
YKL-40 (ng/ml)	105.50 ±70.4	146.80 ±86.06	0.05*	147.10 ±103.30	148.70 ±67.64	1
CRP-hs (mg/L)	5.53 ±5.37	2.15 ±1.37	0.43	7.28 ±7	6.57 ±7	0.81
Physical characteristics:						
Muscular strength (IRM)						
Leg press (kg)	100.5 ±35.45	133.8 ±65.92	<0.02*	100.5 ±26.75	114.5 ±41.25	0.31
Chest press (kg)	46.6 ±24.94	53.4 ±32.39	<0.04*	49.8 ±27.09	53.5 ±27.27	0.13
Latpull down (kg)	46.3 ±18.08	49.2 ±20.01	0.15	41.8 ±19.47	40.4 ±14.71	0.31
Biceps curl (kg)	32.1 ±18.35	33.4 ±17.86	0.20	32.9 ±18.11	34.7 ±21.71	0.63
Muscular Endurance						
Push up (n)	14 ±8	23 ±16	0.03*	19 ±16	18 ±13	0.50
Sit up (n)	27 ±9	32 ±12	0.30	27 ±4	26 ±7	0.81
Flexibility (cm)	26.2 ±8.68	28.2 ±6.38	0.16	33.3 ±10.45	31.8 ±11.56	0.19
Hand grip strength (kg)	74.75 ±39.52	68.63 ±25.08	0.30	71.6 ±33.30	66.83 ±27.06	1

*statistically significant p<0.05. Abbreviation as described in text: CRP-hs= C reactive protein high sensitivity, IL= interleukin, IRM= one maximal repetition, T= time in minute, YKL-40= chitinase. Mean and SDs are shown (±); p value was determined by paired t test non parametric; Values in bold represent significant p values.

Figure 1. Study design

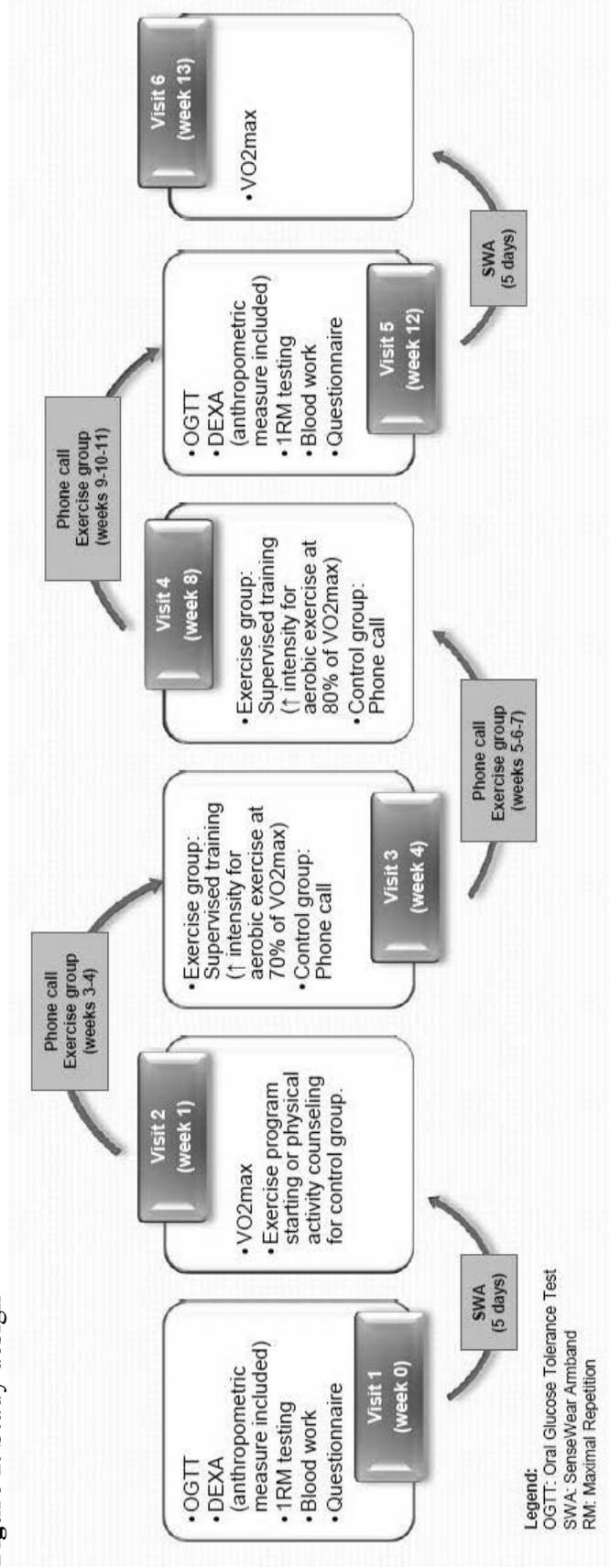


Figure 2: Plasma glucose and plasma insulin during an OGTT, pre (●) and post (■) training program

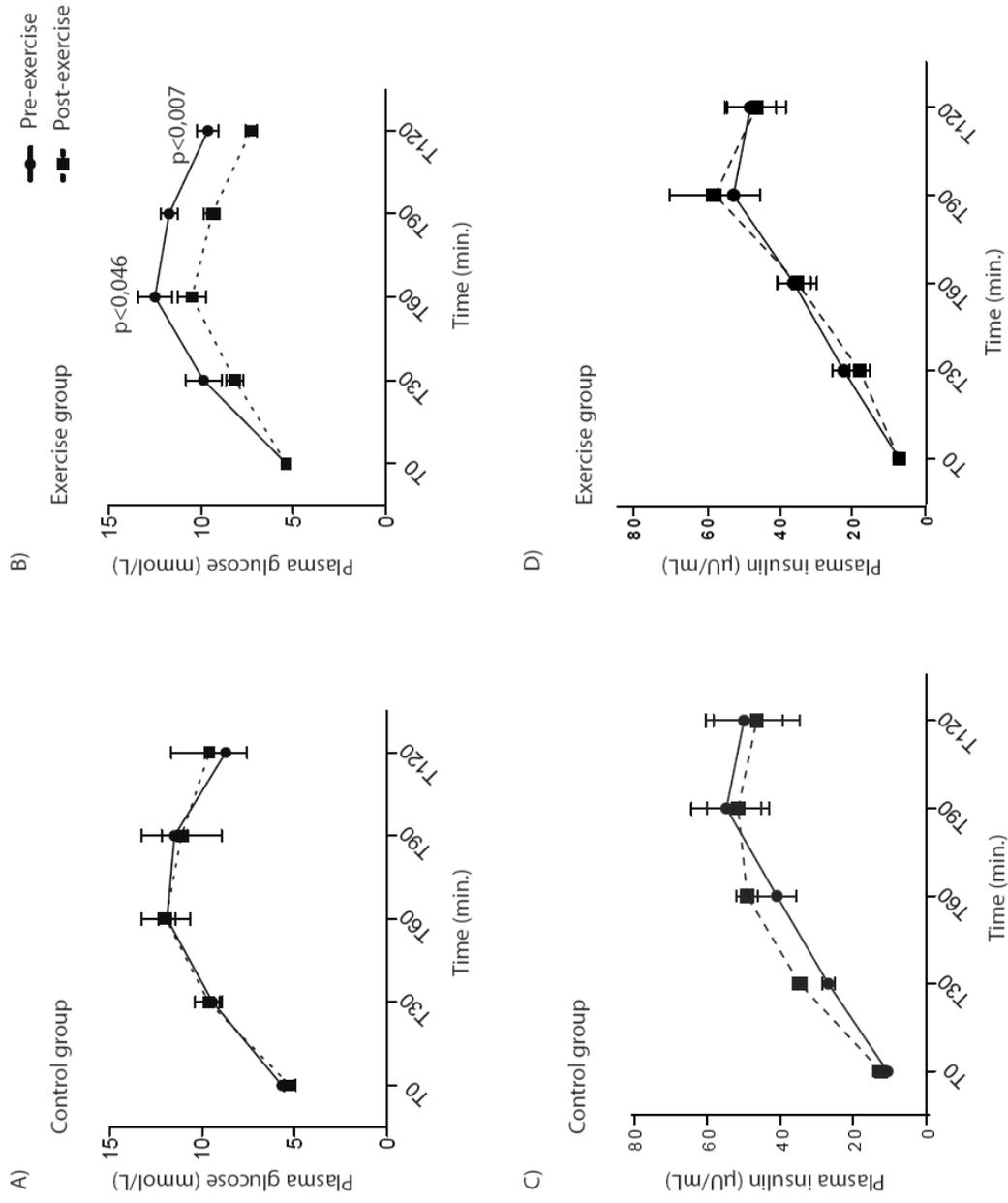
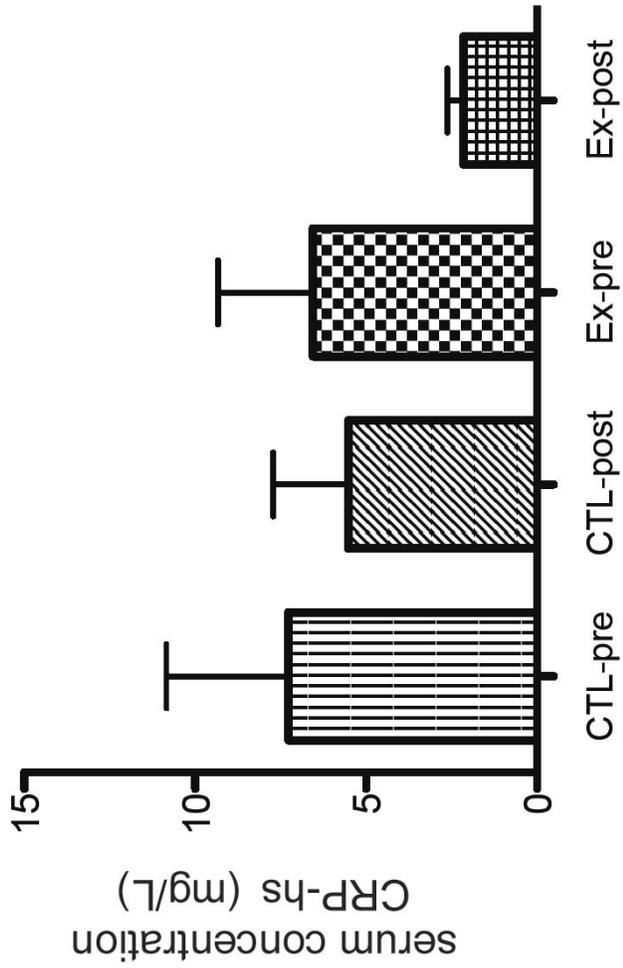


Figure 3: CRP-hs concentration pre and post (ctl: control group, ex: exercise group) 12 weeks of intervention (mean and SEM).



CHAPITRE 4 : DISCUSSION ET PERSPECTIVES

1. Discussion

L'objectif principal de ce mémoire était de déterminer en premier lieu, si l'exercice combiné (incluant une composante d'exercices aérobic et en résistance) améliorerait la glycémie à la 2^e heure de l'HGPO. Nous voulions également explorer l'impact de l'exercice combiné sur le profil inflammatoire et la condition physique des sujets atteints de FK.

Les résultats de la présente étude démontrent qu'un programme d'exercices combinés, aérobic et en résistance, améliore significativement la tolérance au glucose et le contrôle glycémique chez les sujets atteints de FK. Cette étude est la première à démontrer une telle amélioration. Il est bien démontré que le risque de développer le DAFK et une IGT augmente avec l'augmentation de l'âge médian, et est simultanément associée à une baisse prématurée de la fonction pulmonaire et du poids (40). De nouvelles alternatives thérapeutiques seront nécessaires afin d'améliorer la qualité de vie et la glycémie, retarder le développement du DAFK, et réduire le besoin de pharmacothérapie; nos résultats suggèrent que l'exercice physique pourrait bien être une de ces alternatives.

1.1 Participants

Nous avons recruté 18 participants atteints de FK, sans surinfection, avec une intolérance au glucose. Ces participants ont été répartis dans 2 groupes; 1) groupe exercice (n=10), 2) groupe contrôle (n=8). Les 2 groupes étaient similaires en termes de caractéristiques (Article 1: Table 1; p.51). Trois participants ont dû être retirés de l'étude; 2 pour surinfections pulmonaires et un pour un effet indésirable lors du test sur le vélo (chute de tension avec malaise vagal). Un autre participant a été exclu de l'analyse pour son manque d'adhérence au protocole expérimental, jugé par le journal d'activité physique et

la fiche d'entraînement musculaire (entraînement combiné fait en moyenne 1 fois semaine).

Au total, 77 sujets ont été contactés et 32 % ont refusé de participer au projet en invoquant le manque de temps ou les nombreuses visites à la clinique. Près de 39 % des sujets contactés n'ont pas retourné l'appel lorsqu'un message leur a été laissé et 6% des sujets étaient trop actifs pour participer. Un total de 23% des sujets contactés a pu être randomisé dans la présente étude.

1.2 Glycémie à la 2^e heure de l'HGPO et insulinémie

Notre objectif principal et la puissance de notre étude étaient basés sur les changements de glycémie à la 2^e heure de l'HGPO. Notre étude démontre que l'intervention permet une amélioration de la tolérance au glucose tant pour la glycémie à la 2^e heure de l'HGPO (objectif primaire) que pour l'ensemble du profil de l'excursion glycémique (Article 1: Figure 2; p.54). L'intensité de l'amélioration est considérée comme cliniquement significative et comparable à celle observée dans des études sur des sujets atteints de DT2 avec des programmes d'entraînements combinés (aérobie et résistance) de 16 à 26 semaines (171, 173, 191, 199). En effet, chez des sujets atteints de DT2, une amélioration de -1.5mmol/L de la glycémie à la 2^e heure de l'HGPO est considérée comme étant cliniquement significative (173). D'autres études ont rapporté qu'une diminution de l'aire sous la courbe (AUC) du glucose lors de l'HGPO permettait de prévenir et/ou de contrôler le DT2 (173, 200). De plus, ces améliorations de la tolérance au glucose sont rapportées dans des études en prévention du DT2, jugées sur l'amélioration de la sensibilité à l'insuline chez des sujets IGT (176).

Il est même rapporté en DT2 qu'une diminution de la glycémie est présente, suite à des exercices légers à modérés (112). Puisque ce ne sont pas tous les patients atteints de FK qui peuvent pratiquer une activité physique intense, spécialement ceux en attente de greffe ou avec une fonction pulmonaire inférieure à 40%, les observations réalisées en DT2, avec des exercices légers, pourraient être applicables chez les patients atteints de

FK. Le présent protocole pourrait d'ailleurs être adapté à cette clientèle plus sévèrement atteinte, en diminuant l'intensité des exercices, par exemple. Il est difficile dans ces études de déterminer si le suivi régulier des participants du groupe exercice a un effet indépendant de l'exercice, en stimulant le patient à modifier ses habitudes alimentaires, par exemple.

On a observé non seulement une amélioration de la glycémie à la 2^e heure mais également une amélioration de 17.2% ($p < 0.05$) de la mesure de l'AUC du glucose lors de l'HGPO. Bien que ces observations soient dérivées d'un test de tolérance au glucose (HGPO), elles suggèrent que l'exercice a un impact positif dans le contrôle glycémique moyen chez les patients atteints de FK. Des résultats similaires ont été observés dans une étude chez des sujets atteints de DT2, suite à un programme d'entraînement de 16 semaines (171, 173). Par ailleurs, les participants du groupe exercice, en améliorant leur tolérance au glucose, ont pu modifier leur statut glycémique (ex : DAFK vers IGT, etc) suite aux 12 semaines d'entraînement combiné.

De plus, la sensibilité à l'insuline quant à elle, s'est améliorée pour les sujets du groupe exercice ($p < 0.05$) et est demeurée stable pour les participants du groupe contrôle (Article 1: Table 2; p.52). Ces mêmes effets ont été rapportés par d'autres études en DT2 (172, 176, 191). En effet, des programmes d'exercices variant de 16 à 52 semaines, pratiqués 2 à 3 fois par semaine, ont rapporté une amélioration de la sensibilité à l'insuline chez des sujets atteints de DT2 (191, 192). Ce résultat nous permet de croire que malgré l'insulinopénie présente en FK, l'activité physique pratiquée régulièrement permettrait une amélioration de la sensibilité à l'insuline et donc un meilleur contrôle glycémique. De plus, puisque la littérature démontre que la sensibilité à l'insuline est généralement diminuée en FK (31, 198), toute intervention qui aurait le potentiel d'améliorer celle-ci pourrait avoir un impact positif dans la prévention du DAFK, puis plus tard pour contribuer à l'amélioration des glycémies chez les patients atteints de DAFK. Une des causes possibles de la présence d'une sensibilité à l'insuline altérée est l'inflammation chronique systémique secondaire à la maladie pulmonaire en FK (201, 202). L'exercice régulier permet d'améliorer l'inflammation tel que rapporté par plusieurs études (157, 169, 170). De plus, Balducci et ses collaborateurs ont démontré que l'exercice combiné

améliorait le profil inflammatoire et diminuait la résistance à l'insuline chez des sujets atteints de DT2 (192). Cet effet pourrait potentiellement être applicable chez les patients atteints de FK, puisque la résistance à l'insuline est, selon certaines études, présente en FK et se dégrade progressivement avec la détérioration de la tolérance au glucose (39, 40, 43).

Par contre, contrairement à ce qui est normalement observé dans le DT2 (173), l'amélioration du contrôle glycémique n'est pas associée à un changement de la sécrétion d'insuline (Article 1: Figure 2; p.54). La diminution de la sécrétion d'insuline est liée à un dysfonctionnement ou à l'atrophie des cellules β du pancréas chez les FK (31, 198) et progresse dans le temps (203). Cette dysfonction du pancréas endocrine est présente non seulement chez les patients atteints de DAFK, mais même chez les patients atteints de FK avec IGT (32, 43), qui représentent le plus grand nombre de patients dans notre échantillon. Donc, il n'est pas surprenant que nous ne puissions pas voir d'augmentation de la sécrétion d'insuline avec l'exercice chez nos sujets atteints de FK.

Par ailleurs, notre protocole expérimental ne nous permet pas d'éliminer d'autres mécanismes pouvant expliquer cette amélioration de la tolérance au glucose. En effet, il est aussi possible qu'une diminution de production hépatique de glucose combinée avec une utilisation accrue de glucose par les muscles puisse expliquer cette amélioration (112). Des études avec substrats marqués seront nécessaires afin de mieux définir les mécanismes impliqués.

Une amélioration de la tolérance au glucose pourrait se traduire par la prévention du DAFK, entraînant ainsi un délai dans son développement. Ces observations ont été faites dans la prévention du DT2 et pourraient être applicables en FK (176, 178). En effet, une diminution de 58% du risque de développer le DT2 a été démontrée suite à l'introduction de la pratique d'activité physique (178). De plus, une amélioration de la sensibilité à l'insuline se traduit également par une réduction du risque. Bien que plusieurs études sur le DT2 comportent des sujets obèses et que l'amélioration de la sensibilité à l'insuline semble avoir un lien avec la perte de poids, d'autres études ont rapporté une amélioration de la sensibilité à l'insuline sans perte de poids (173). Cette diminution du risque étant en partie attribuable à une perte de poids, serait probablement moindre chez des patients

atteints de FK étant donné que la perte de poids n'est pas souhaitable pour cette population. Par ailleurs, au cours des phases pré-diabétiques une amélioration de la tolérance au glucose pourrait permettre à des sujets IGT de retrouver une glycémie normale à la 2^e heure de l'HGPO et du même coup retarder l'apparition du DAFK.

Par ailleurs, une baisse de la glycémie plasmatique pourrait avoir des répercussions au niveau pulmonaire tel que suggéré par Brennan et ses collaborateurs (72). En effet, une amélioration de la tolérance au glucose pourrait se traduire par une diminution de la glycémie pulmonaire et potentiellement par une diminution de la prolifération bactérienne au niveau pulmonaire ou une amélioration de la réparation de l'épithélium pulmonaire (204). De plus, la littérature démontre bien qu'une pratique d'activité physique régulière permet une diminution des hospitalisations et même des surinfections pulmonaires (160, 205).

Chez les patients atteints de DAFK, l'amélioration de la tolérance au glucose pourrait se traduire par un meilleur contrôle glycémique, une baisse des doses d'insuline ou d'hypoglycémifiants oraux et même une diminution des complications reliées au DAFK (rétinopathie, néphropathie, surinfection, etc.). Ces effets se traduiraient par une diminution du fardeau clinique pour ces patients, l'équipe soignante et la famille.

Les changements de la tolérance au glucose observés dans notre étude ne sont pas attribuables à un changement dans la sécrétion d'insuline, donc les recommandations en cours pour stabiliser le statut clinique en FK (55), avec l'introduction précoce de l'insuline, demeurent importantes dans le traitement de la maladie. Cependant, de telles améliorations permettraient de retarder l'introduction de l'insuline ou encore d'en diminuer les doses. Par contre, les patients traités à l'insuline et adhérents à un programme d'activité physique régulière, devront être vigilants afin d'éviter les hypoglycémies.

Par ailleurs, de multiples autres bénéfices surviennent suite à la pratique régulière d'activités physiques chez des patients atteints de FK. En effet, à l'aide d'un programme d'exercice adapté, il est possible d'améliorer les capacités cardiovasculaires, d'augmenter l'efficacité musculaire, de renforcer les muscles respiratoires, d'améliorer la tolérance à

l'effort et de diminuer les limitations fonctionnelles dues à une capacité ventilatoire réduite. De plus, puisque le développement du DAFK est associé à un déclin du poids et de la fonction pulmonaire (43, 59), un délai dans son apparition pourrait avoir un impact positif sur ceux-ci. Moorcroft et ses collaborateurs ont d'ailleurs démontré l'impact positif d'un programme d'exercice sur la stabilisation du poids et de la fonction pulmonaire chez les patients atteints de FK (119). Tous ces bienfaits sont intimement liés avec l'amélioration de la qualité de vie (120, 145, 159), la diminution du risque d'infections et la diminution des hospitalisations (160, 205).

1.3 Profil inflammatoire

Un de nos objectifs secondaires était de déterminer si l'exercice était associé à une amélioration du profil inflammatoire des patients (Article 1: Table 2; p.52) et si le changement de ce profil induit par l'exercice pouvait contribuer aux changements de la tolérance au glucose observés chez nos participants. Il est bien démontré que l'inflammation chronique est impliquée dans de multiples maladies chroniques dont la résistance à l'insuline, le développement du DT2, les maladies cardiovasculaires et pulmonaires, etc. (206). L'exercice est, quant à lui, rapporté pour avoir un effet bénéfique au niveau de l'inflammation chronique (169, 170, 207), également présente en FK.

En effet, la littérature rapporte une augmentation des marqueurs inflammatoires, dont IL-6 et TNF α , suivant la pratique d'une séance d'exercices, chez les patients atteints de FK (165). Cependant, suite à la pratique régulière d'activité physique, certaines études ont rapporté une diminution de certains marqueurs inflammatoires, dont IL-6 et CRP-hs, dans la population générale ainsi que chez les patients atteints de DT2 (93, 157, 170, 192). Par contre, dans plusieurs études chez les patients atteints de FK, les mesures de ces cytokines étaient effectuées dans les sécrétions bronchiques (79, 83). De notre côté, la mesure des cytokines a plutôt été faite au niveau sérique, ce qui reflète l'inflammation systémique.

Au cours de notre étude, nous avons pu observer des taux variables au niveau des cytokines dans les 2 groupes, lors de la mesure pré programme (Article 1: Table 2; p.52). Au niveau de l'IL-1 β , nous avons observé un taux similaire dans les 2 groupes. Puis, au niveau de l'IL-6 et IL-8, les participants du groupe exercice présentaient un niveau plus élevé que le groupe contrôle. Par contre, au niveau de YKL-40 et de la CRP-hs, les participants du groupe exercice présentaient un niveau plus bas que ceux du groupe contrôle. Il est bien démontré que des taux élevés de cytokines, dont l'IL-6, IL-8, le TNF α et IL-1, sont présents dans des BAL, chez les patients atteints de FK et ce même en l'absence de surinfection (79, 86). Cependant, ces mêmes cytokines sont retrouvées en moins grande quantité au niveau sérique chez des sujets atteints de FK, mais leurs taux demeurent plus élevés que des contrôles sains (92). La YKL-40 est rapportée pour être présente au niveau sérique dans plusieurs maladies inflammatoires dont l'asthme ou les maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC) (97). La CRP-hs, quant à elle, est bien documentée comme étant reliée à une inflammation systémique (93, 208).

Des changements au niveau de la concentration sérique de marqueurs inflammatoires ont été rapportés suite à des séances d'exercices (165, 209, 210). Cependant, suite aux 12 semaines d'entraînement combiné, aucun changement significatif n'a été observé dans notre étude au niveau des cytokines, IL-8, IL-1 β , ou la CRP-hs (Article 1 : Table 2; p.52). Ces observations sont comparables à ce qui est rapporté chez des patients atteints de MPOC (209, 211). Par contre, certaines de ces études ont évalué l'effet aigu de l'exercice sur les marqueurs inflammatoires. Nous observons cependant une tendance à la baisse, non significative, pour la CRP-hs, dans le groupe exercice (Article 1: Table 2; p.52 et Figure 3; p.55). Tandis qu'IL-8 semble se stabiliser dans ce même groupe après 12 semaines d'entraînement, alors qu'une tendance à la hausse est observée dans le groupe contrôle (Article 1: Table 2; p.52). L'IL-8 est aussi rapporté comme étant diminuée suite à un programme d'exercices réguliers, dans d'autres études chez des MPOC (211, 212). Cette observation non significative pourrait être attribuable à notre petit échantillon de patients, puisque l'analyse de puissance a été faite pour notre objectif primaire et non pour nos objectifs secondaires. Par ailleurs, la diminution observée de la CRP-hs lors de nos analyses est comparable aux observations rapportées par d'autres études (192, 207), chez des sujets atteints de DT2, suite à un programme d'exercices combinés. Cet effet

semble être relié aux modalités d'entraînement tels que : le volume, l'intensité et le type d'exercices (207). De plus, la CRP-hs semble être plus facilement modifiable avec la pratique régulière d'activité physique que d'autres marqueurs inflammatoires, possiblement du au changement de métabolisme hépatique qui se produit lors d'activité physique régulière (169, 170, 213).

Nos analyses ont permis de démontrer une augmentation significative de YKL-40, dans le groupe exercice (Article 1: Table 2; p.52). Une telle augmentation a été décrite dans la littérature comme inhibant TNF- α , qui lui induit une inflammation et une résistance à l'insuline au niveau des cellules musculaires (214). Ce qui a permis aux auteurs de conclure qu'YKL-40 pourrait avoir un effet protecteur sur les tissus musculaires. Nos résultats rejoignent ces observations et suggèrent que YKL-40, tout comme l'IL-6 pourrait être considérée comme une molécule anti-inflammatoire (93, 214). De plus, la mesure des marqueurs inflammatoires pourrait être meilleure au niveau des sécrétions bronchiques, plutôt qu'au niveau sérique.

Notre étude ne permet pas d'observer d'amélioration significative au niveau des paramètres inflammatoires, sauf pour YKL-40. Les tendances observées suggèrent cependant que notre étude manque de puissance pour établir cette relation dans la FK. Une étude de plus grande taille et de plus longue durée incluant la mesure d'IL-6, CRP-hs et YKL-40 au niveau sérique et dans les sécrétions bronchiques permettrait probablement d'obtenir des données concluantes à ce sujet.

1.4 Paramètres de la condition physique

Nos résultats n'ont pas permis de démontrer de changements au niveau du VO₂max, qui est demeuré inchangé dans le groupe exercice après les 12 semaines. Les données de VO₂max (24.53 ml/kg/min \pm 4.01) (Article 1: supplementary data; p.56), dans le groupe exercice, sont inférieures aux valeurs prédites pour l'âge (42 à 52 ml/kg/min) tel que rapporté dans d'autres études (215). Nos résultats rejoignent ce qui est rapporté dans la littérature, où aucune différence significative dans la capacité aérobie maximale est

observée après 12 à 52 semaines d'entraînement chez les patients atteints de FK(119). Cependant, une étude sur 24 mois a permis de démontrer une amélioration au niveau de la capacité aérobie (120). Ceci suggère qu'une intervention à plus long terme est possiblement nécessaire chez les patients atteints de FK afin d'observer de tels résultats.

De plus, les données des épreuves d'effort des participants du groupe exercice ont démontré que les limitations à l'effort des participants étaient réparties à part égale entre des limitations ventilatoires et des limitations musculaires périphériques. En effet, la moitié des participants ont présenté une ventilation minute à près de 100% de la prédite à la fin du test à l'effort. Selon Babb TG, de tels observations démontrent une limitation ventilatoire (216). Cependant, aucune différence significative n'a été observée au niveau de ces données suite aux 12 semaines d'entraînement, malgré les différences de limitations à l'effort. La littérature suggère qu'une amélioration de la tolérance à l'effort est tout de même possible, suite à un programme d'exercice pour ces patients, même s'il leur est généralement impossible d'augmenter leurs volumes pulmonaires à l'effort (215).

Par ailleurs, la fonction respiratoire (VEMS, CVF) est également demeurée stable dans les 2 groupes. Ceci est similaire à ce qui est retrouvé en activité physique chez les FK et la fonction pulmonaire (120, 161). De plus, une autre étude a rapporté une différence dans l'amélioration du VO_2 max chez des patients avec un statut inflammatoire faible ou élevé (217). Il est probable que le statut inflammatoire et la durée de l'entraînement influencent la capacité aérobie. Par contre, malgré l'inflammation chronique présente chez les patients atteints de FK, il est possible d'observer des bénéfices sur les paramètres de la condition physique suite à la pratique d'activité physique régulière (120, 215). Les études ayant rapporté une amélioration du VO_2 max chez les FK avaient soit une période plus longue d'intervention en activité physique ou observaient une grande variabilité inter sujets dans les résultats post entraînement (215).

L'analyse des données du test de force musculaire (1RM) a permis de démontrer une augmentation significative de la force au niveau des membres inférieurs et des pectoraux ($p < 0.05$) dans le groupe exercice, alors que le groupe contrôle ne démontre pas de différence significative (Article 1: Table 2; p.52). Ce résultat est similaire à ce qui a été rapporté par d'autres études (218, 219). De plus, ceci démontre qu'un programme

d'entraînement structuré et individualisé permet de telles améliorations, tel que rapporté par d'autres études chez les patients atteints de FK (119, 120).

Les mesures anthropométriques telles que; la masse maigre et la masse grasse, de même que l'IMC sont demeurés stables suites aux 12 semaines d'entraînement (Article 1: supplementary data; p.56). Nos observations concordent avec celles rapportées dans la littérature (120, 161). D'autres études ont par contre permis de démontrer une stabilité ou une augmentation du poids suite à un programme d'exercices réguliers. Cette observation est importante pour les patients atteints de FK, car le poids est directement relié à une bonne fonction pulmonaire (59, 71, 219).

Aucun changement significatif n'a été observé dans la qualité de vie, et tous les domaines sont demeurés stables post intervention (Article 1: supplementary data; p.56). Cela pourrait être expliqué par la courte période d'entraînement. Des résultats similaires ont été observés dans d'autres études avec un programme d'exercices de 16 semaines (218). Il semble qu'un programme d'exercices de plus longue durée soit nécessaire afin de permettre une augmentation de la qualité de vie (120). Cependant, puisque la qualité de vie demeure stable avec cet échantillon de petite taille, probablement qu'à plus grande échelle, un impact positif pourrait être observé.

2. Limites de l'étude

La présente étude présente certaines limites. La durée de l'étude, seulement trois mois, aurait pu être insuffisante pour démontrer l'amélioration de la capacité d'aérobie ou de la qualité de vie. Il se pourrait également que les patients qui ont été inclus dans l'étude, étaient d'accord pour adhérer à un programme d'exercices alors que ceux qui ont refusé de participer, le faisaient en partie par manque de temps ou de motivation pour la pratique régulière d'activité physique. Ceci nous permet de supposer que nous avons recruté les participants les plus motivés à la pratique d'activité physique, ce qui pourrait créer un biais dans nos résultats. En effet, des patients plus motivés par la pratique d'activités physiques, sont plus disposés à adhérer rapidement à un programme d'exercices et à le

suivre adéquatement. Il est donc possible que nos données surestiment ce qui pourrait être observé en pratique clinique. Par contre, ce programme d'entraînement est facilement transférable à la pratique clinique et pourrait bien s'intégrer dans le cadre d'un suivi régulier en kinésiologie en clinique de FK.

Notre calcul de puissance ayant été fait pour démontrer une diminution de la glycémie à la 2^e heure de l'HGPO, il est probable que notre échantillon était insuffisant pour démontrer l'effet de l'exercice sur le profil inflammatoire, puisqu'une plus grande variabilité est présente entre les participants au niveau de la concentration sérique des biomarqueurs inflammatoires. Néanmoins, on observe des tendances intéressantes pour l'IL-8 et la CRP qui mériteraient d'être explorées plus en détails dans une future étude.

3. Perspectives

Les résultats de la présente étude n'ont pas été démontrés dans la littérature et d'autres études de plus grande envergure, incluant des programmes d'exercices combinés, seront nécessaires afin de confirmer nos résultats. En effet, puisque le risque de développer le DAFK et une intolérance au glucose augmente avec l'âge, d'autres options thérapeutiques sont essentielles afin d'améliorer la santé globale et la survie des patients atteints de FK. L'exercice est un moyen thérapeutique non pharmacologique qui pourrait retarder l'apparition du DAFK et réduire le besoin de pharmacothérapie. Une étude permettant d'obtenir des données sur le métabolisme du glucose lors de l'exercice chez les patients atteints de FK serait nécessaire afin de mieux comprendre ce qui améliore la tolérance au glucose chez ceux-ci. En effet, plusieurs études de courte durée ont permis de démontrer l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et la diminution de la production de glucose hépatique avec l'augmentation de la pratique d'activité physique chez des sujets de différents statuts de tolérance au glucose, incluant des sujets atteints de DT2 (220). De telles observations chez les patients atteints de FK pourraient nous permettre de mieux comprendre l'effet de l'exercice sur le métabolisme du glucose.

De plus, comme les paramètres de contrôle glycémique en FK ne sont pas encore bien établis, il est pertinent de poursuivre ces observations en intégrant d'autres paramètres de mesure de glycémie, par exemple le moniteur de glycémie en continu (CGMS). Une étude intégrant le CGMS à la pratique d'activité physique pourrait apporter des informations supplémentaires sur la variation glycémique des patients atteints de FK avec une intolérance au glucose.

Une autre équipe travaille présentement sur le rôle de la résistance à l'inuline dans le développement du DAFK et les données préliminaires suggèrent que celle-ci aurait effectivement un impact. Puisque l'activité physique permet d'améliorer la résistance à l'insuline chez les sujets atteints de DT2 (192), il est possible que cet effet soit applicable chez les sujets atteints de DAFK.

Malgré les effets bénéfiques de l'activité physique sur la tolérance au glucose observés dans notre étude, il faut garder en tête que le traitement actuel pour le DAFK est l'insulinothérapie précoce, afin de freiner la perte de poids et de la fonction pulmonaire associée à celui-ci (55). L'introduction de l'insuline demeure le seul traitement validé pour le DAFK. Il est probable qu'avec d'autres études sur les effets de l'exercice et sur la tolérance au glucose, nous obtenions des données pour valider l'effet de l'exercice dans la prévention du DAFK.

De plus, une étude de plus longue durée et de plus grande taille sera nécessaire pour confirmer nos résultats et potentiellement démontrer des changements positifs dans la qualité de vie, l'inflammation systémique et la composition corporelle. Une étude de plus de 6 mois, par exemple, pourrait permettre de détecter des changements positifs, tel que démontré dans d'autres études (119, 120).

Il serait pertinent d'inclure des sujets plus malades (malnutrition, surinfection, fonction pulmonaire <40%) afin de mesurer l'impact de l'exercice sur la glycémie lors d'état de surinfection, de malnutrition ou encore chez les sujets avec une atteinte plus sévère de la maladie. Cependant, si des patients plus sévèrement atteints participent à un tel projet, il sera nécessaire d'ajuster le programme d'exercices à leur condition. Une diminution de

l'intensité cardiovasculaire est à prévoir, ainsi qu'une diminution du volume d'entraînement (séries, répétitions, durée).

CHAPITRE 5 : CONCLUSION

Cette étude pilote est la première à mesurer l'impact de l'exercice sur le contrôle glycémique chez les patients atteints de FK. Nos résultats démontrent qu'un programme d'exercice combiné (aérobie et résistance) améliore le contrôle glycémique chez les patients atteints de FK. Ces données offrent des perspectives non pharmacologiques pour prévenir le DAFK et, plus tard dans l'évolution, retarder ou simplifier certains traitements pharmacologiques, améliorer la santé globale et potentiellement diminuer le fardeau thérapeutique pour ces patients, leurs proches et l'équipe soignante.

De plus, même si notre étude ne le démontre pas, il existe dans la littérature de multiples autres bénéfices associés à la pratique d'exercice rendant cette option particulièrement attrayante pour les soins en FK. Il sera important de confirmer nos résultats prometteurs avec un échantillon plus large.

RÉFÉRENCES

1. Cystic Fibrosis Canada. Canadian Cystic Fibrosis Registry 2012. Annual Report Toronto, ON, Canada: cysticfibrosis.ca; 2012 [cited 2014]. Available from: <http://www.cysticfibrosis.ca>.
2. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. American journal of respiratory and critical care medicine. 2006 Mar 1;173(5):475-82. PubMed PMID: 16126935. Epub 2005/08/30. eng.
3. Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome; genetics of cystic fibrosis of the pancreas, with a consideration of etiology. American journal of diseases of children (1911). 1946 Jul;72:62-80. PubMed PMID: 20994055. Epub 1946/07/01. eng.
4. Di Sant'Agnese P, Darling RC, Perara GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. AMA American journal of diseases of children. 1953 Nov;86(5):618-9; discussion, 9. PubMed PMID: 13103781. Epub 1953/11/01. eng.
5. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. Nature. 1983 Feb 3;301(5899):421-2. PubMed PMID: 6823316. Epub 1983/02/03. eng.
6. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science (New York, NY). 1989 Sep 8;245(4922):1073-80. PubMed PMID: 2570460. Epub 1989/09/08. eng.
7. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science (New York, NY). 1989 Sep 8;245(4922):1059-65. PubMed PMID: 2772657. Epub 1989/09/08. eng.
8. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science (New York, NY). 1989 Sep 8;245(4922):1066-73. PubMed PMID: 2475911. Epub 1989/09/08. eng.
9. Robertson MB, Choe KA, Joseph PM. Review of the abdominal manifestations of cystic fibrosis in the adult patient. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2006 May-Jun;26(3):679-90. PubMed PMID: 16702447. Epub 2006/05/17. eng.
10. Rogan MP, Stoltz DA, Hornick DB. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator intracellular processing, trafficking, and opportunities for mutation-specific treatment. Chest. 2011 Jun;139(6):1480-90. PubMed PMID: 21652558. Epub 2011/06/10. eng.
11. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. Respiration; international review of thoracic diseases. 2000;67(2):117-33. PubMed PMID: 10773783. Epub 2000/04/25. eng.
12. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. Annals of human genetics. 2003 Sep;67(Pt 5):471-85. PubMed PMID: 12940920. Epub 2003/08/28. eng.
13. Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH, Gatzky JT, Davis CW, et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. Cell. 1998 Dec 23;95(7):1005-15. PubMed PMID: 9875854. Epub 1999/01/06. eng.

14. Doring G, Worlitzsch D. Inflammation in cystic fibrosis and its management. *Paediatric respiratory reviews*. 2000 Jun;1(2):101-6. PubMed PMID: 12531101. Epub 2003/01/18. eng.
15. Boucher RC. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *The European respiratory journal*. 2004 Jan;23(1):146-58. PubMed PMID: 14738247. Epub 2004/01/24. eng.
16. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2000 Dec;19(6):387-94. PubMed PMID: 11104588. Epub 2000/01/11. eng.
17. Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH, Chatfield BA, Hammond KB, Hambidge KM, et al. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 1992 Apr;120(4 Pt 1):533-40. PubMed PMID: 1552390. Epub 1992/04/01. eng.
18. Kraemer R, Rudeberg A, Hadorn B, Rossi E. Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value. *Acta paediatrica Scandinavica*. 1978 Jan;67(1):33-7. PubMed PMID: 626067. Epub 1978/01/01. eng.
19. Kopelman H, Durie P, Gaskin K, Weizman Z, Forstner G. Pancreatic fluid secretion and protein hyperconcentration in cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*. 1985 Feb 7;312(6):329-34. PubMed PMID: 3969086. Epub 1985/02/07. eng.
20. Steward MC, Ishiguro H, Case RM. Mechanisms of bicarbonate secretion in the pancreatic duct. *Annual review of physiology*. 2005;67:377-409. PubMed PMID: 15709963. Epub 2005/02/16. eng.
21. Gray MA, Plant S, Argent BE. cAMP-regulated whole cell chloride currents in pancreatic duct cells. *The American journal of physiology*. 1993 Mar;264(3 Pt 1):C591-602. PubMed PMID: 7681623. Epub 1993/03/01. eng.
22. Dray X, Zinzindohoue F, Cuillerier E, Cugnenc PH, Barbier JP, Marteau P. [Acute pancreatitis revealing cystic fibrosis in an adult]. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 1999 Aug-Sep;23(8-9):974-7. PubMed PMID: 10533146. Epub 1999/10/26. Pancreatite aigue revelatrice de mucoviscidose chez une adulte. fre.
23. Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut*. 2007 Aug;56(8):1153-63. PubMed PMID: 17446304. Pubmed Central PMCID: PMC1955522. Epub 2007/04/21. eng.
24. Kalnins D, Durie PR, Pencharz P. Nutritional management of cystic fibrosis patients. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2007 May;10(3):348-54. PubMed PMID: 17414506. Epub 2007/04/07. eng.
25. Durie PR, Forstner GG. Pathophysiology of the exocrine pancreas in cystic fibrosis. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1989;82 Suppl 16:2-10. PubMed PMID: 2657051. Pubmed Central PMCID: PMC1291913. Epub 1989/01/01. eng.
26. Durie PR. Pancreatic aspects of cystic fibrosis and other inherited causes of pancreatic dysfunction. *The Medical clinics of North America*. 2000 May;84(3):609-20, ix. PubMed PMID: 10872418. Epub 2000/06/29. eng.
27. Iannucci A, Mukai K, Johnson D, Burke B. Endocrine pancreas in cystic fibrosis: an immunohistochemical study. *Human pathology*. 1984 Mar;15(3):278-84. PubMed PMID: 6365738. Epub 1984/03/01. eng.
28. Lohr M, Goertchen P, Nizze H, Gould NS, Gould VE, Oberholzer M, et al. Cystic fibrosis associated islet changes may provide a basis for diabetes. *An*

immunocytochemical and morphometrical study. *Virchows Archiv A, Pathological anatomy and histopathology*. 1989;414(2):179-85. PubMed PMID: 2492695. Epub 1989/01/01. eng.

29. Koch C, Cuppens H, Rainisio M, Madessani U, Harms H, Hodson M, et al. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatric pulmonology*. 2001 Jan;31(1):1-12. PubMed PMID: 11180668. Epub 2001/02/17. eng.

30. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2004 Dec;3(4):209-22. PubMed PMID: 15698938. Epub 2005/02/09. eng.

31. Couce M, O'Brien TD, Moran A, Roche PC, Butler PC. Diabetes mellitus in cystic fibrosis is characterized by islet amyloidosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996 Mar;81(3):1267-72. PubMed PMID: 8772610. Epub 1996/03/01. eng.

32. Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson RP. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 1991 May;118(5):715-23. PubMed PMID: 2019925. Epub 1991/05/01. eng.

33. 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 medicine*. 2014;12:87. PubMed PMID: 24885604. Pubmed Central PMCID: PMC4035698. Epub 2014/06/03. eng.

34. Hammana I, Coderre L, Potvin S, Costa M, Berthiaume Y, Lavoie A, et al. Dichotomy between postprandial glucose and lipid profiles in adults with cystic fibrosis: a pilot study. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2009 Mar;8(2):128-34. PubMed PMID: 19083274. Epub 2008/12/17. eng.

35. Langg S, Thorsteinsson B, Roder ME, Orskov C, Holst JJ, Nerup J, et al. Pancreas and gut hormone responses to oral glucose and intravenous glucagon in cystic fibrosis patients with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Acta endocrinologica*. 1993 Mar;128(3):207-14. PubMed PMID: 8480468. Epub 1993/03/01. eng.

36. Robert JJ, Mosnier-Pudar H. [Diagnosis and treatment of diabetes in adult patients with cystic fibrosis]. *Revue des maladies respiratoires*. 2000 Aug;17(3 Pt 2):798-801. PubMed PMID: 11076389. Epub 2000/11/15. Diagnostic et traitement du diabete chez les patients adultes atteints de mucoviscidose. fre.

37. Yung B, Noormohamed FH, Kemp M, Hooper J, Lant AF, Hodson ME. Cystic fibrosis-related diabetes: the role of peripheral insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2002 Mar;19(3):221-6. PubMed PMID: 11963922. Epub 2002/04/20. eng.

38. De Schepper J, Hachimi-Idrissi S, Smitz J, Dab I, Loeb H. First-phase insulin release in adult cystic fibrosis patients: correlation with clinical and biological parameters. *Hormone research*. 1992;38(5-6):260-3. PubMed PMID: 1307748. Epub 1992/01/01. eng.

39. Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbough S, Seilheimer DK. Insulin resistance is associated with decreased clinical status in cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 1997 Jun;130(6):948-56. PubMed PMID: 9202618. Epub 1997/06/01. eng.

40. Moran A, Becker D, Casella SJ, Gottlieb PA, Kirkman MS, Marshall BC, et al. Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review. *Diabetes care*. 2010 Dec;33(12):2677-83. PubMed PMID: 21115770. Pubmed Central PMCID: PMC2992212. Epub 2010/12/01. eng.
41. Bismuth E, Laborde K, Taupin P, Velho G, Ribault V, Jennane F, et al. Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity, and death in patients with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 2008 Apr;152(4):540-5, 5 e1. PubMed PMID: 18346512. Epub 2008/03/19. eng.
42. Mohan K, Miller H, Dyce P, Grainger R, Hughes R, Vora J, et al. Mechanisms of glucose intolerance in cystic fibrosis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2009 Jun;26(6):582-8. PubMed PMID: 19538232. Epub 2009/06/23. eng.
43. Costa M, Potvin S, Hammana I, Malet A, Berthiaume Y, Jeanneret A, et al. Increased glucose excursion in cystic fibrosis and its association with a worse clinical status. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2007 Nov 30;6(6):376-83. PubMed PMID: 17409029. Epub 2007/04/06. eng.
44. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000 Sep;162(3 Pt 1):891-5. PubMed PMID: 10988101. Epub 2000/09/16. eng.
45. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*. 2014 Sep;15 Suppl 20:65-76. PubMed PMID: 25182308. Epub 2014/09/04. eng.
46. Ntimbane T, Krishnamoorthy P, Huot C, Legault L, Jacob SV, Brunet S, et al. Oxidative stress and cystic fibrosis-related diabetes: a pilot study in children. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2008 Sep;7(5):373-84. PubMed PMID: 18420468. Epub 2008/04/19. eng.
47. Ziai S, Coriati A, Gauthier MS, Rabasa-Lhoret R, Richter MV. Could T cells be involved in lung deterioration and hyperglycemia in cystic fibrosis? *Diabetes research and clinical practice*. 2014 Jul;105(1):22-9. PubMed PMID: 24731255. Epub 2014/04/16. eng.
48. Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, Gauthier L, Jeanneret A, Lavoie A, et al. Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes & metabolism*. 2005 Jun;31(3 Pt 1):221-32. PubMed PMID: 16142013. Epub 2005/09/06. eng.
49. 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*. 2009 Sep;32(9):1626-31. PubMed PMID: 19542209. Pubmed Central PMCID: PMC2732133. Epub 2009/06/23. eng.
50. Rodman HM, Doershuk CF, Roland JM. The interaction of 2 diseases: diabetes mellitus and cystic fibrosis. *Medicine*. 1986 Nov;65(6):389-97. PubMed PMID: 3097455. Epub 1986/11/01. eng.
51. 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 paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 1994 Jan;83(1):72-7. PubMed PMID: 8193478. Epub 1994/01/01. eng.
52. Lanng S. Glucose intolerance in cystic fibrosis patients. *Paediatric respiratory reviews*. 2001 Sep;2(3):253-9. PubMed PMID: 12052327. Epub 2002/06/08. eng.

53. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *The Journal of pediatrics*. 2005 May;146(5):681-7. PubMed PMID: 15870674. Epub 2005/05/05. eng.
54. Cawood TJ, McKenna MJ, Gallagher CG, Smith D, Chung WY, Gibney J, et al. Cystic fibrosis-related diabetes in adults. *Irish medical journal*. 2006 Mar;99(3):83-6. PubMed PMID: 16700261. Epub 2006/05/17. eng.
55. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes care*. 2010 Dec;33(12):2697-708. PubMed PMID: 21115772. Pubmed Central PMCID: PMC2992215. Epub 2010/12/01. eng.
56. 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*. 2000 Jan;23(1):126. PubMed PMID: 10857983. Epub 2000/06/17. eng.
57. Godbout A, Hammana I, Potvin S, Mainville D, Rakel A, Berthiaume Y, et al. No relationship between mean plasma glucose and glycated haemoglobin in patients with cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes & metabolism*. 2008 Dec;34(6 Pt 1):568-73. PubMed PMID: 18922724. Epub 2008/10/17. eng.
58. Zitkus BS. Update on the American Diabetes Association Standards of Medical Care. *The Nurse practitioner*. 2014 Aug 16;39(8):22-32; quiz -3. PubMed PMID: 24979246. Epub 2014/07/01. eng.
59. Hameed S, Morton JR, Jaffe A, Field PI, Belessis Y, Yoong T, et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes care*. 2010 Feb;33(2):221-6. PubMed PMID: 19910502. Pubmed Central PMCID: PMC2809253. Epub 2009/11/17. eng.
60. Moran A, Pekow P, Grover P, Zorn M, Slovis B, Pilewski J, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes care*. 2009 Oct;32(10):1783-8. PubMed PMID: 19592632. Pubmed Central PMCID: PMC2752940. Epub 2009/07/14. eng.
61. Anzeneder L, Kircher F, Feghelm N, Fischer R, Seissler J. Kinetics of insulin secretion and glucose intolerance in adult patients with cystic fibrosis. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2011 May;43(5):355-60. PubMed PMID: 21448848. Epub 2011/03/31. eng.
62. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2004 Jul;21(7):691-6. PubMed PMID: 15209760. Epub 2004/06/24. eng.
63. Schmid K, Fink K, Holl RW, Hebestreit H, Ballmann M. Predictors for future cystic fibrosis-related diabetes by oral glucose tolerance test. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2014 Jan;13(1):80-5. PubMed PMID: 23809507. Epub 2013/07/03. eng.
64. 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*. 2011 Feb;34(2):292-5. PubMed PMID: 21228248. Pubmed Central PMCID: PMC3024336. Epub 2011/01/14. eng.

65. Coriati A, Ziai S, Azar M, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R. Characterization of patients with cystic fibrosis presenting an indeterminate glucose tolerance (INDET). *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2015 Mar 26. PubMed PMID: 25818059. Epub 2015/03/31. Eng.
66. Manco M, Miraglia Del Giudice E, Spreghini MR, Cappa M, Perrone L, Brufani C, et al. 1-Hour plasma glucose in obese youth. *Acta diabetologica*. 2012 Dec;49(6):435-43. PubMed PMID: 22391936. Epub 2012/03/07. eng.
67. Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Ali N, Defronzo RA. One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2008 Aug;31(8):1650-5. PubMed PMID: 18487478. Pubmed Central PMCID: PMC2494641. Epub 2008/05/20. eng.
68. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes care*. 2012 Mar;35(3):526-8. PubMed PMID: 22355019. Pubmed Central PMCID: PMC3322716. Epub 2012/02/23. eng.
69. Leary J, Pettitt DJ, Jovanovic L. Gestational diabetes guidelines in a HAPO world. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2010 Aug;24(4):673-85. PubMed PMID: 20832745. Epub 2010/09/14. eng.
70. Sims EJ, Green MW, Mehta A. Decreased lung function in female but not male subjects with established cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes care*. 2005 Jul;28(7):1581-7. PubMed PMID: 15983304. Epub 2005/06/29. eng.
71. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *European journal of pediatrics*. 1992 Sep;151(9):684-7. PubMed PMID: 1396931. Epub 1992/09/01. eng.
72. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, Johnson J, Holliman R, Baines DL, et al. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2007 Apr;6(2):101-9. PubMed PMID: 16844431. Epub 2006/07/18. eng.
73. Philips BJ, Redman J, Brennan A, Wood D, Holliman R, Baines D, et al. Glucose in bronchial aspirates increases the risk of respiratory MRSA in intubated patients. *Thorax*. 2005 Sep;60(9):761-4. PubMed PMID: 16135681. Pubmed Central PMCID: PMC1747508. Epub 2005/09/02. eng.
74. Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 1998 Jul;133(1):10-7. PubMed PMID: 9672504. Epub 1998/07/22. eng.
75. Coriati A, Belson L, Ziai S, Haberer E, Gauthier MS, Mailhot G, et al. Impact of sex on insulin secretion in cystic fibrosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014 May;99(5):1767-73. PubMed PMID: 24446654. Epub 2014/01/23. eng.
76. Mohan K, Israel KL, Miller H, Grainger R, Ledson MJ, Walshaw MJ. Long-term effect of insulin treatment in cystic fibrosis-related diabetes. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2008;76(2):181-6. PubMed PMID: 17960051. Epub 2007/10/26. eng.

77. Lek N, Acerini CL. Cystic fibrosis related diabetes mellitus - diagnostic and management challenges. *Current diabetes reviews*. 2010 Jan;6(1):9-16. PubMed PMID: 20034372. Epub 2009/12/26. eng.
78. Sterescu AE, Rhodes B, Jackson R, Dupuis A, Hanna A, Wilson DC, et al. Natural history of glucose intolerance in patients with cystic fibrosis: ten-year prospective observation program. *The Journal of pediatrics*. 2010 Apr;156(4):613-7. PubMed PMID: 19962154. Epub 2009/12/08. eng.
79. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995 Apr;151(4):1075-82. PubMed PMID: 7697234. Epub 1995/04/01. eng.
80. Schroeder TH, Lee MM, Yacono PW, Cannon CL, Gerceker AA, Golan DE, et al. CFTR is a pattern recognition molecule that extracts *Pseudomonas aeruginosa* LPS from the outer membrane into epithelial cells and activates NF-kappa B translocation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002 May 14;99(10):6907-12. PubMed PMID: 11997458. Pubmed Central PMCID: PMC124502. Epub 2002/05/09. eng.
81. Cannon CL, Kowalski MP, Stopak KS, Pier GB. *Pseudomonas aeruginosa*-induced apoptosis is defective in respiratory epithelial cells expressing mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2003 Aug;29(2):188-97. PubMed PMID: 12878584. Epub 2003/07/25. eng.
82. Bonfield TL, Konstan MW, Burfeind P, Panuska JR, Hilliard JB, Berger M. Normal bronchial epithelial cells constitutively produce the anti-inflammatory cytokine interleukin-10, which is downregulated in cystic fibrosis. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1995 Sep;13(3):257-61. PubMed PMID: 7544594. Epub 1995/09/01. eng.
83. Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994 Aug;150(2):448-54. PubMed PMID: 8049828. Epub 1994/08/01. eng.
84. Perez A, Issler AC, Cotton CU, Kelley TJ, Verkman AS, Davis PB. CFTR inhibition mimics the cystic fibrosis inflammatory profile. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2007 Feb;292(2):L383-95. PubMed PMID: 16920886. Epub 2006/08/22. eng.
85. Tabary O, Zahm JM, Hinrasky J, Couetil JP, Cornillet P, Guenounou M, et al. Selective up-regulation of chemokine IL-8 expression in cystic fibrosis bronchial gland cells in vivo and in vitro. *The American journal of pathology*. 1998 Sep;153(3):921-30. PubMed PMID: 9736040. Pubmed Central PMCID: PMC1853001. Epub 1998/09/15. eng.
86. Balough K, McCubbin M, Weinberger M, Smits W, Ahrens R, Fick R. The relationship between infection and inflammation in the early stages of lung disease from cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 1995 Aug;20(2):63-70. PubMed PMID: 8570304. Epub 1995/08/01. eng.
87. Corvol H, Fitting C, Chadelat K, Jacquot J, Tabary O, Boule M, et al. Distinct cytokine production by lung and blood neutrophils from children with cystic fibrosis.

- American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology. 2003 Jun;284(6):L997-1003. PubMed PMID: 12547728. Epub 2003/01/28. eng.
88. Moriceau S, Lenoir G, Witko-Sarsat V. In cystic fibrosis homozygotes and heterozygotes, neutrophil apoptosis is delayed and modulated by diamide or roscovitine: evidence for an innate neutrophil disturbance. *Journal of innate immunity*. 2010;2(3):260-6. PubMed PMID: 20375556. Epub 2010/04/09. eng.
89. Chmiel JF, Berger M, Konstan MW. The role of inflammation in the pathophysiology of CF lung disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2002 Aug;23(1):5-27. PubMed PMID: 12162106. Epub 2002/08/07. eng.
90. Chmiel JF, Konstan MW. Inflammation and anti-inflammatory therapies for cystic fibrosis. *Clinics in chest medicine*. 2007 Jun;28(2):331-46. PubMed PMID: 17467552. Epub 2007/05/01. eng.
91. Courtney JM, Ennis M, Elborn JS. Cytokines and inflammatory mediators in cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2004 Dec;3(4):223-31. PubMed PMID: 15698939. Epub 2005/02/09. eng.
92. Kronborg G, Hansen MB, Svenson M, Fomsgaard A, Hoiby N, Bendtzen K. Cytokines in sputum and serum from patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection as markers of destructive inflammation in the lungs. *Pediatric pulmonology*. 1993 May;15(5):292-7. PubMed PMID: 8327288. Epub 1993/05/01. eng.
93. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2005 Apr;98(4):1154-62. PubMed PMID: 15772055. Epub 2005/03/18. eng.
94. Hector A, Kormann MS, Mack I, Latzin P, Casaulta C, Kieninger E, et al. The chitinase-like protein YKL-40 modulates cystic fibrosis lung disease. *PloS one*. 2011;6(9):e24399. PubMed PMID: 21949714. Pubmed Central PMCID: PMC3176766. Epub 2011/09/29. eng.
95. Fantino E, Gangell CL, Hartl D, Sly PD. Airway, but not serum or urinary, levels of YKL-40 reflect inflammation in early cystic fibrosis lung disease. *BMC pulmonary medicine*. 2014;14:28. PubMed PMID: 24576297. Pubmed Central PMCID: PMC3946043. Epub 2014/03/01. eng.
96. Rath T, Zwaschka L, Hage L, Kugler M, Menendez K, Naehrlich L, et al. Identification of neutrophil activation markers as novel surrogate markers of CF lung disease. *PloS one*. 2014;9(12):e115847. PubMed PMID: 25545245. Pubmed Central PMCID: PMC4278831. Epub 2014/12/30. eng.
97. Letuve S, Kozhich A, Arouche N, Grandsaigne M, Reed J, Dombret MC, et al. YKL-40 is elevated in patients with chronic obstructive pulmonary disease and activates alveolar macrophages. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2008 Oct 1;181(7):5167-73. PubMed PMID: 18802121. Epub 2008/09/20. eng.
98. Osika E, Cavaillon JM, Chadelat K, Boule M, Fitting C, Tournier G, et al. Distinct sputum cytokine profiles in cystic fibrosis and other chronic inflammatory airway disease. *The European respiratory journal*. 1999 Aug;14(2):339-46. PubMed PMID: 10515411. Epub 1999/10/09. eng.
99. Lang CH, Frost RA, Nairn AC, MacLean DA, Vary TC. TNF-alpha impairs heart and skeletal muscle protein synthesis by altering translation initiation. *American journal*

- of physiology Endocrinology and metabolism. 2002 Feb;282(2):E336-47. PubMed PMID: 11788365. Epub 2002/01/15. eng.
100. Frost A, Jonsson KB, Nilsson O, Ljunggren O. Inflammatory cytokines regulate proliferation of cultured human osteoblasts. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 1997 Apr;68(2):91-6. PubMed PMID: 9174441. Epub 1997/04/01. eng.
101. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2000 Aug;11(6):212-7. PubMed PMID: 10878750. Epub 2000/07/06. eng.
102. Mandrup-Poulsen T, Bendtzen K, Nielsen JH, Bendixen G, Nerup J. Cytokines cause functional and structural damage to isolated islets of Langerhans. *Allergy*. 1985 Aug;40(6):424-9. PubMed PMID: 3901813. Epub 1985/08/01. eng.
103. Bruce CR, Dyck DJ. Cytokine regulation of skeletal muscle fatty acid metabolism: effect of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2004 Oct;287(4):E616-21. PubMed PMID: 15149950. Epub 2004/05/20. eng.
104. Donath MY, Storling J, Maedler K, Mandrup-Poulsen T. Inflammatory mediators and islet beta-cell failure: a link between type 1 and type 2 diabetes. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2003 Aug;81(8):455-70. PubMed PMID: 12879149. Epub 2003/07/25. eng.
105. Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, Joller-Jemelka HI, Spinas GA, et al. Glucose-induced beta cell production of IL-1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *The Journal of clinical investigation*. 2002 Sep;110(6):851-60. PubMed PMID: 12235117. Pubmed Central PMCID: PMC151125. Epub 2002/09/18. eng.
106. Weber A, Wasiliew P, Kracht M. Interleukin-1beta (IL-1beta) processing pathway. *Science signaling*. 2010;3(105):cm2. PubMed PMID: 20086236. Epub 2010/01/21. eng.
107. Volpato S, Guralnik JM, Ferrucci L, Balfour J, Chaves P, Fried LP, et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study. *Circulation*. 2001 Feb 20;103(7):947-53. PubMed PMID: 11181468. Epub 2001/02/22. eng.
108. Carpagnano GE, Barnes PJ, Francis J, Wilson N, Bush A, Kharitonov SA. Breath condensate pH in children with cystic fibrosis and asthma: a new noninvasive marker of airway inflammation? *Chest*. 2004 Jun;125(6):2005-10. PubMed PMID: 15189915. Epub 2004/06/11. eng.
109. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011 Jul;43(7):1334-59. PubMed PMID: 21694556. Epub 2011/06/23. eng.
110. Tremblay MS, Warburton DE, Janssen I, Paterson DH, Latimer AE, Rhodes RE, et al. New Canadian physical activity guidelines. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2011 Feb;36(1):36-46; 7-58. PubMed PMID: 21326376. Epub 2011/02/18. eng.
111. Blair SN, Cheng Y, Holder JS. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? *Medicine and science in sports and exercise*. 2001

- Jun;33(6 Suppl):S379-99; discussion S419-20. PubMed PMID: 11427763. Epub 2001/06/28. eng.
112. Albright A, Franz M, Hornsby G, Kriska A, Marrero D, Ullrich I, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. *Medicine and science in sports and exercise*. 2000 Jul;32(7):1345-60. PubMed PMID: 10912903. Epub 2000/07/27. eng.
113. Wilmore JHaC, D.L. *Physiologie du sport et de l'exercice physique, traduction française*. Bruxelles1998.
114. Heinonen I, Kalliokoski KK, Hannukainen JC, Duncker DJ, Nuutila P, Knuuti J. Organ-Specific Physiological Responses to Acute Physical Exercise and Long-Term Training in Humans. *Physiology (Bethesda, Md)*. 2014 Nov;29(6):421-36. PubMed PMID: 25362636. Epub 2014/11/05. Eng.
115. Koivisto VA, Pelkonen R, Nikkila EA, Hedning LG. Human and porcine insulins are equally effective in the regulation of glucose kinetics of diabetic patients during exercise. *Acta endocrinologica*. 1984 Dec;107(4):500-5. PubMed PMID: 6393677. Epub 1984/12/01. eng.
116. Minuk HL, Vranic M, Marliss EB, Hanna AK, Albisser AM, Zinman B. Glucoregulatory and metabolic response to exercise in obese noninsulin-dependent diabetes. *The American journal of physiology*. 1981 May;240(5):E458-64. PubMed PMID: 7015876. Epub 1981/05/01. eng.
117. Lamhonwah AM, Bear CE, Huan LJ, Kim Chiaw P, Ackerley CA, Tein I. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human muscle: Dysfunction causes abnormal metabolic recovery in exercise. *Annals of neurology*. 2010 Jun;67(6):802-8. PubMed PMID: 20517942. Epub 2010/06/03. eng.
118. Santana Sosa E, Groeneveld IF, Gonzalez-Saiz L, Lopez-Mojares LM, Villa-Asensi JR, Barrio Gonzalez MI, et al. Intrahospital weight and aerobic training in children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *Medicine and science in sports and exercise*. 2012 Jan;44(1):2-11. PubMed PMID: 21685814. Epub 2011/06/21. eng.
119. Moorcroft AJ, Dodd ME, Morris J, Webb AK. Individualised unsupervised exercise training in adults with cystic fibrosis: a 1 year randomised controlled trial. *Thorax*. 2004 Dec;59(12):1074-80. PubMed PMID: 15563708. Pubmed Central PMCID: PMC1746905. Epub 2004/11/26. eng.
120. Hebestreit H, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Hebestreit A, Schindler C, et al. Long-term effects of a partially supervised conditioning programme in cystic fibrosis. *The European respiratory journal*. 2010 Mar;35(3):578-83. PubMed PMID: 19643946. Epub 2009/08/01. eng.
121. Radtke T, Nolan SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;6:CD002768. PubMed PMID: 26116828. Epub 2015/06/28. eng.
122. Schneiderman JE, Wilkes DL, Atenafu EG, Nguyen T, Wells GD, Alarie N, et al. Longitudinal relationship between physical activity and lung health in patients with cystic fibrosis. *The European respiratory journal*. 2014 Mar;43(3):817-23. PubMed PMID: 24176992. Epub 2013/11/02. eng.
123. Schneiderman-Walker J, Pollock SL, Corey M, Wilkes DD, Canny GJ, Pedder L, et al. A randomized controlled trial of a 3-year home exercise program in cystic fibrosis.

- The Journal of pediatrics. 2000 Mar;136(3):304-10. PubMed PMID: 10700685. Epub 2000/03/04. eng.
124. Keochkerian D, Chlif M, Delanaud S, Gauthier R, Maingourd Y, Ahmaidi S. Breathing pattern adopted by children with cystic fibrosis with mild to moderate pulmonary impairment during exercise. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2008;75(2):170-7. PubMed PMID: 17148933. Epub 2006/12/07. eng.
125. Troosters T, Langer D, Vrijisen B, Segers J, Wouters K, Janssens W, et al. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *The European respiratory journal*. 2009 Jan;33(1):99-106. PubMed PMID: 18715878. Epub 2008/08/22. eng.
126. Johnson MR, Ferkol TW, Shepherd RW. Energy cost of activity and exercise in children and adolescents with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2006 Jan;5(1):53-8. PubMed PMID: 16360343. Epub 2005/12/20. eng.
127. Javadvpour SM, Selvadurai H, Wilkes DL, Schneiderman-Walker J, Coates AL. Does carbon dioxide retention during exercise predict a more rapid decline in FEV1 in cystic fibrosis? *Archives of disease in childhood*. 2005 Aug;90(8):792-5. PubMed PMID: 16040875. Pubmed Central PMCID: PMC1720533. Epub 2005/07/26. eng.
128. Selvadurai HC, Allen J, Sachinwalla T, Macauley J, Blimkie CJ, Van Asperen PP. Muscle function and resting energy expenditure in female athletes with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003 Dec 15;168(12):1476-80. PubMed PMID: 14500260. Epub 2003/09/23. eng.
129. Dehecchi MC, Girella E, Cabrini G, Berton G. The Km of NADH dehydrogenase is decreased in mitochondria of cystic fibrosis cells. *Enzyme*. 1988;40(1):45-50. PubMed PMID: 3168972. Epub 1988/01/01. eng.
130. Shapiro BL, Feigal RJ, Lam LF. Mitochondrial NADH dehydrogenase in cystic fibrosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1979 Jun;76(6):2979-83. PubMed PMID: 37504. Pubmed Central PMCID: PMC383734. Epub 1979/06/01. eng.
131. Moser C, Tirakitsoontorn P, Nussbaum E, Newcomb R, Cooper DM. Muscle size and cardiorespiratory response to exercise in cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000 Nov;162(5):1823-7. PubMed PMID: 11069820. Epub 2000/11/09. eng.
132. Manika K, Pitsiou GG, Boutou AK, Tsaoussis V, Chavouzis N, Antoniou M, et al. The Impact of Pulmonary Arterial Pressure on Exercise Capacity in Mild-to-Moderate Cystic Fibrosis: A Case Control Study. *Pulmonary medicine*. 2012;2012:252345. PubMed PMID: 22900167. Pubmed Central PMCID: PMC3414060. Epub 2012/08/18. eng.
133. Myers J, Ashley E. Dangerous curves. A perspective on exercise, lactate, and the anaerobic threshold. *Chest*. 1997 Mar;111(3):787-95. PubMed PMID: 9118720. Epub 1997/03/01. eng.
134. Pouliau E, Nanas S, Papamichalopoulos A, Kyprianou T, Perpati G, Mavrou I, et al. Prolonged oxygen kinetics during early recovery from maximal exercise in adult patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2001 Apr;119(4):1073-8. PubMed PMID: 11296172. Epub 2001/04/11. eng.

135. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*. 1992 Dec 17;327(25):1785-8. PubMed PMID: 1435933. Epub 1992/12/17. eng.
136. Moorcroft AJ, Dodd ME, Webb AK. Exercise testing and prognosis in adult cystic fibrosis. *Thorax*. 1997 Mar;52(3):291-3. PubMed PMID: 9093351. Pubmed Central PMCID: PMC1758504. Epub 1997/03/01. eng.
137. Stevens D, Williams CA. Exercise testing and training with the young cystic fibrosis patient. *Journal of sports science & medicine*. 2007;6(3):286-91. PubMed PMID: 24149414. Pubmed Central PMCID: PMC3787278. Epub 2007/01/01. eng.
138. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF. Habitual physical activity in children and adolescents with cystic fibrosis. *Medicine and science in sports and exercise*. 2001 Jan;33(1):30-5. PubMed PMID: 11194108. Epub 2001/02/24. eng.
139. White D, Stiller K, Haensel N. Adherence of adult cystic fibrosis patients with airway clearance and exercise regimens. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2007 May;6(3):163-70. PubMed PMID: 16904388. Epub 2006/08/15. eng.
140. Myers LB. An exploratory study investigating factors associated with adherence to chest physiotherapy and exercise in adults with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2009 Dec;8(6):425-7. PubMed PMID: 19775941. Epub 2009/09/25. eng.
141. Abbott J, Dodd M, Bilton D, Webb AK. Treatment compliance in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 1994 Feb;49(2):115-20. PubMed PMID: 8128399. Pubmed Central PMCID: PMC474321. Epub 1994/02/01. eng.
142. Abbott J, Dodd M, Webb AK. Health perceptions and treatment adherence in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 1996 Dec;51(12):1233-8. PubMed PMID: 8994521. Pubmed Central PMCID: PMC472769. Epub 1996/12/01. eng.
143. Aznar S, Gallardo C, Fiuza-Luces C, Santana-Sosa E, Lopez-Mojares LM, Santalla A, et al. Levels of moderate--vigorous physical activity are low in Spanish children with cystic fibrosis: a comparison with healthy controls. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2014 May;13(3):335-40. PubMed PMID: 24140148. Epub 2013/10/22. eng.
144. Dassios T, Katelari A, Doudounakis S, Dimitriou G. Aerobic exercise and respiratory muscle strength in patients with cystic fibrosis. *Respiratory medicine*. 2013 May;107(5):684-90. PubMed PMID: 23485096. Epub 2013/03/15. eng.
145. Klijn PH, Oudshoorn A, van der Ent CK, van der Net J, Kimpen JL, Helders PJ. Effects of anaerobic training in children with cystic fibrosis: a randomized controlled study. *Chest*. 2004 Apr;125(4):1299-305. PubMed PMID: 15078738. Epub 2004/04/14. eng.
146. Hebestreit A, Kersting U, Basler B, Jeschke R, Hebestreit H. Exercise inhibits epithelial sodium channels in patients with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001 Aug 1;164(3):443-6. PubMed PMID: 11500347. Epub 2001/08/14. eng.
147. Salh W, Bilton D, Dodd M, Webb AK. Effect of exercise and physiotherapy in aiding sputum expectoration in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 1989 Dec;44(12):1006-8. PubMed PMID: 2617441. Pubmed Central PMCID: PMC1020875. Epub 1989/12/01. eng.

148. Zach MS, Purrer B, Oberwaldner B. Effect of swimming on forced expiration and sputum clearance in cystic fibrosis. *Lancet*. 1981 Nov 28;2(8257):1201-3. PubMed PMID: 6118632. Epub 1981/11/28. eng.
149. Alsuwaidan S, Li Wan Po A, Morrison G, Redmond A, Dodge JA, McElnay J, et al. Effect of exercise on the nasal transmucosal potential difference in patients with cystic fibrosis and normal subjects. *Thorax*. 1994 Dec;49(12):1249-50. PubMed PMID: 7878563. Pubmed Central PMCID: PMC475335. Epub 1994/12/01. eng.
150. Schmitt L, Wiebel M, Frese F, Dehnert C, Zugck C, Bartsch P, et al. Exercise reduces airway sodium ion reabsorption in cystic fibrosis but not in exercise asthma. *The European respiratory journal*. 2011 Feb;37(2):342-8. PubMed PMID: 20525718. Epub 2010/06/08. eng.
151. Selvadurai HC, Blimkie CJ, Cooper PJ, Mellis CM, Van Asperen PP. Gender differences in habitual activity in children with cystic fibrosis. *Archives of disease in childhood*. 2004 Oct;89(10):928-33. PubMed PMID: 15383436. Pubmed Central PMCID: PMC1719659. Epub 2004/09/24. eng.
152. Schneiderman-Walker J, Wilkes DL, Strug L, Lands LC, Pollock SL, Selvadurai HC, et al. Sex differences in habitual physical activity and lung function decline in children with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 2005 Sep;147(3):321-6. PubMed PMID: 16182669. Epub 2005/09/27. eng.
153. Hind K, Truscott JG, Conway SP. Exercise during childhood and adolescence: a prophylaxis against cystic fibrosis-related low bone mineral density? Exercise for bone health in children with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2008 Jul;7(4):270-6. PubMed PMID: 18378195. Epub 2008/04/02. eng.
154. Henderson RC, Madsen CD. Bone density in children and adolescents with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 1996 Jan;128(1):28-34. PubMed PMID: 8551418. Epub 1996/01/01. eng.
155. Tejero Garcia S, Giraldez Sanchez MA, Cejudo P, Quintana Gallego E, Dapena J, Garcia Jimenez R, et al. Bone health, daily physical activity, and exercise tolerance in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2011 Aug;140(2):475-81. PubMed PMID: 21292759. Epub 2011/02/05. eng.
156. Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH, et al. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax*. 2000 Sep;55(9):798-804. PubMed PMID: 10950902. Pubmed Central PMCID: PMC1745849. Epub 2000/08/19. eng.
157. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2003 May;17(8):884-6. PubMed PMID: 12626436. Epub 2003/03/11. eng.
158. Legroux-Gerot I, Leroy S, Prudhomme C, Perez T, Flipo RM, Wallaert B, et al. Bone loss in adults with cystic fibrosis: prevalence, associated factors, and usefulness of biological markers. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2012 Jan;79(1):73-7. PubMed PMID: 21733729. Epub 2011/07/08. eng.
159. Selvadurai HC, Blimkie CJ, Meyers N, Mellis CM, Cooper PJ, Van Asperen PP. Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with

- cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2002 Mar;33(3):194-200. PubMed PMID: 11836799. Epub 2002/02/12. eng.
160. Urquhart D, Sell Z, Dhouieb E, Bell G, Oliver S, Black R, et al. Effects of a supervised, outpatient exercise and physiotherapy programme in children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2012 Dec;47(12):1235-41. PubMed PMID: 22553169. Epub 2012/05/04. eng.
161. Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM, Beneke R. Interval exercise training in cystic fibrosis -- effects on exercise capacity in severely affected adults. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2014 Jan;13(1):86-91. PubMed PMID: 23863518. Epub 2013/07/19. eng.
162. Stevens D, Oades PJ, Williams CA. Airflow limitation following cardiopulmonary exercise testing and heavy-intensity intermittent exercise in children with cystic fibrosis. *European journal of pediatrics*. 2015 Feb;174(2):251-7. PubMed PMID: 25119817. Epub 2014/08/15. eng.
163. Nguyen T, Baker JM, Obeid J, Raha S, Parise G, Pedder L, et al. The effects of resting and exercise serum from children with cystic fibrosis on C2C12 myoblast proliferation in vitro. *Physiological reports*. 2014;2(6). PubMed PMID: 24944290. Epub 2014/06/20. eng.
164. Tirakitsoontorn P, Nussbaum E, Moser C, Hill M, Cooper DM. Fitness, acute exercise, and anabolic and catabolic mediators in cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001 Oct 15;164(8 Pt 1):1432-7. PubMed PMID: 11704591. Epub 2001/11/13. eng.
165. Ionescu AA, Mickleborough TD, Bolton CE, Lindley MR, Nixon LS, Dunseath G, et al. The systemic inflammatory response to exercise in adults with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2006 May;5(2):105-12. PubMed PMID: 16403491. Epub 2006/01/13. eng.
166. Haddad F, Zaldivar F, Cooper DM, Adams GR. IL-6-induced skeletal muscle atrophy. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2005 Mar;98(3):911-7. PubMed PMID: 15542570. Epub 2004/11/16. eng.
167. van de Weert-van Leeuwen PB, Slieker MG, Hulzebos HJ, Kruitwagen CL, van der Ent CK, Arets HG. Chronic infection and inflammation affect exercise capacity in cystic fibrosis. *The European respiratory journal*. 2012 Apr;39(4):893-8. PubMed PMID: 21885387. Epub 2011/09/03. eng.
168. Reid MB, Moylan JS. Beyond atrophy: redox mechanisms of muscle dysfunction in chronic inflammatory disease. *The Journal of physiology*. 2011 May 1;589(Pt 9):2171-9. PubMed PMID: 21320886. Pubmed Central PMCID: PMC3098696. Epub 2011/02/16. eng.
169. Fallon KE, Fallon SK, Boston T. The acute phase response and exercise: court and field sports. *Br J Sports Med*. 2001 Jun;35(3):170-3. PubMed PMID: 11375875. Pubmed Central PMCID: PMC1724337. Epub 2001/05/29. eng.
170. Mattusch F, Dufaux B, Heine O, Mertens I, Rost R. Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *International journal of sports medicine*. 2000 Jan;21(1):21-4. PubMed PMID: 10683094. Epub 2000/02/22. eng.
171. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2

- diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2007 Sep 18;147(6):357-69. PubMed PMID: 17876019. Epub 2007/09/19. eng.
172. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD, et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2007 Dec;14(6):837-43. PubMed PMID: 18043308. Epub 2007/11/29. eng.
173. Tokmakidis SP, Zois CE, Volaklis KA, Kotsa K, Touvra AM. The effects of a combined strength and aerobic exercise program on glucose control and insulin action in women with type 2 diabetes. *European journal of applied physiology*. 2004 Aug;92(4-5):437-42. PubMed PMID: 15232701. Epub 2004/07/03. eng.
174. Maiorana A, O'Driscoll G, Goodman C, Taylor R, Green D. Combined aerobic and resistance exercise improves glycemic control and fitness in type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2002 May;56(2):115-23. PubMed PMID: 11891019. Epub 2002/03/14. eng.
175. Hordern MD, Cooney LM, Beller EM, Prins JB, Marwick TH, Coombes JS. Determinants of changes in blood glucose response to short-term exercise training in patients with Type 2 diabetes. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2008 Nov;115(9):273-81. PubMed PMID: 18254721. Epub 2008/02/08. eng.
176. Uusitupa M, Lindi V, Louheranta A, Salopuro T, Lindstrom J, Tuomilehto J. Long-term improvement in insulin sensitivity by changing lifestyles of people with impaired glucose tolerance: 4-year results from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes*. 2003 Oct;52(10):2532-8. PubMed PMID: 14514637. Epub 2003/09/30. eng.
177. Chiasson JL, Rabasa-Lhoret R. Prevention of type 2 diabetes: insulin resistance and beta-cell function. *Diabetes*. 2004 Dec;53 Suppl 3:S34-8. PubMed PMID: 15561919. Epub 2004/11/25. eng.
178. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*. 2002 Feb 7;346(6):393-403. PubMed PMID: 11832527. Pubmed Central PMCID: PMC1370926. Epub 2002/02/08. eng.
179. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes care*. 1997 Apr;20(4):537-44. PubMed PMID: 9096977. Epub 1997/04/01. eng.
180. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *The New England journal of medicine*. 2001 May 3;344(18):1343-50. PubMed PMID: 11333990. Epub 2001/05/03. eng.
181. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*. 2001 Sep 12;286(10):1218-27. PubMed PMID: 11559268. Epub 2001/09/18. eng.
182. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-

- analysis. *Diabetes care*. 2006 Nov;29(11):2518-27. PubMed PMID: 17065697. Epub 2006/10/27. eng.
183. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006 (3):CD002968. PubMed PMID: 16855995. Epub 2006/07/21. eng.
184. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12. PubMed PMID: 10938048. Pubmed Central PMCID: PMC27454. Epub 2000/08/11. eng.
185. Swartz AM, Squires L, Strath SJ. Energy expenditure of interruptions to sedentary behavior. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity*. 2011;8:69. PubMed PMID: 21708007. Pubmed Central PMCID: PMC3141617. Epub 2011/06/29. eng.
186. Roberts CK, Little JP, Thyfault JP. Modification of insulin sensitivity and glycemic control by activity and exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 2013 Oct;45(10):1868-77. PubMed PMID: 24048318. Epub 2013/09/21. eng.
187. Umpierre D RPBKCK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with hba1c levels in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(17):1790-9.
188. Coker RH, Hays NP, Williams RH, Brown AD, Freeling SA, Kortebein PM, et al. Exercise-induced changes in insulin action and glycogen metabolism in elderly adults. *Medicine and science in sports and exercise*. 2006 Mar;38(3):433-8. PubMed PMID: 16540829. Epub 2006/03/17. eng.
189. DiPietro L, Dziura J, Yeckel CW, Neuffer PD. Exercise and improved insulin sensitivity in older women: evidence of the enduring benefits of higher intensity training. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2006 Jan;100(1):142-9. PubMed PMID: 16141382. Epub 2005/09/06. eng.
190. Ibanez J, Izquierdo M, Arguelles I, Forga L, Larrion JL, Garcia-Unciti M, et al. Twice-weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2005 Mar;28(3):662-7. PubMed PMID: 15735205. Epub 2005/03/01. eng.
191. Cuff DJ, Meneilly GS, Martin A, Ignaszewski A, Tildesley HD, Frohlich JJ. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2003 Nov;26(11):2977-82. PubMed PMID: 14578226. Epub 2003/10/28. eng.
192. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2010 Oct;20(8):608-17. PubMed PMID: 19695853. Epub 2009/08/22. eng.
193. Boule NG, Weisnagel SJ, Lakka TA, Tremblay A, Bergman RN, Rankinen T, et al. Effects of exercise training on glucose homeostasis: the HERITAGE Family Study. *Diabetes care*. 2005 Jan;28(1):108-14. PubMed PMID: 15616242. Epub 2004/12/24. eng.
194. O'Gorman DJ, Karlsson HK, McQuaid S, Yousif O, Rahman Y, Gasparro D, et al. Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4)

- protein content in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006 Dec;49(12):2983-92. PubMed PMID: 17019595. Epub 2006/10/05. eng.
195. Ivy JL, Holloszy JO. Persistent increase in glucose uptake by rat skeletal muscle following exercise. *The American journal of physiology*. 1981 Nov;241(5):C200-3. PubMed PMID: 7030083. Epub 1981/11/01. eng.
196. Garetto LP, Richter EA, Goodman MN, Ruderman NB. Enhanced muscle glucose metabolism after exercise in the rat: the two phases. *The American journal of physiology*. 1984 Jun;246(6 Pt 1):E471-5. PubMed PMID: 6377909. Epub 1984/06/01. eng.
197. Chiasson JL, Brindisi MC, Rabasa-Lhoret R. The prevention of type 2 diabetes: what is the evidence? *Minerva endocrinologica*. 2005 Sep;30(3):179-91. PubMed PMID: 16208307. Epub 2005/10/07. eng.
198. Wooldridge JL, Szczesniak RD, Fenchel MC, Elder DA. Insulin secretion abnormalities in exocrine pancreatic sufficient cystic fibrosis patients. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2015 Mar 5. PubMed PMID: 25754095. Epub 2015/03/11. Eng.
199. Church TS, Blair SN, Cocreham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Nov 24;304(20):2253-62. PubMed PMID: 21098771. Pubmed Central PMCID: PMC3174102. Epub 2010/11/26. eng.
200. Dunstan DW, Puddey IB, Beilin LJ, Burke V, Morton AR, Stanton KG. Effects of a short-term circuit weight training program on glycaemic control in NIDDM. *Diabetes research and clinical practice*. 1998 Apr;40(1):53-61. PubMed PMID: 9699091. Epub 1998/08/12. eng.
201. Hardin DS, LeBlanc A, Para L, Seilheimer DK. Hepatic insulin resistance and defects in substrate utilization in cystic fibrosis. *Diabetes*. 1999 May;48(5):1082-7. PubMed PMID: 10331413. Epub 1999/05/20. eng.
202. Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, Kahn BB, Smith SA, Adams KS, et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes*. 1994 Aug;43(8):1020-6. PubMed PMID: 8039595. Epub 1994/08/01. eng.
203. Hardin DS, Leblanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2001 Nov;281(5):E1022-8. PubMed PMID: 11595659. Epub 2001/10/12. eng.
204. Bilodeau C, Bardou O, Maille E, Berthiaume Y, Brochiero E. Deleterious impact of hyperglycemia on cystic fibrosis airway ion transport and epithelial repair. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2015 Apr 24. PubMed PMID: 25920899. Epub 2015/04/30. Eng.
205. Perez M, Groeneveld IF, Santana-Sosa E, Fiuza-Luces C, Gonzalez-Saiz L, Villa-Asensi JR, et al. Aerobic fitness is associated with lower risk of hospitalization in children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2014 Jul;49(7):641-9. PubMed PMID: 24019231. Epub 2013/09/11. eng.
206. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC, et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exercise immunology review*. 2011;17:6-63. PubMed PMID: 21446352. Epub 2011/03/31. eng.

207. Herder C, Peltonen M, Koenig W, Sutfels K, Lindstrom J, Martin S, et al. Anti-inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia*. 2009 Mar;52(3):433-42. PubMed PMID: 19130041. Epub 2009/01/09. eng.
208. Farooq W, Farwa U, Khan FR. The metabolic syndrome and inflammation: role of insulin resistance and increased adiposity. *Oman medical journal*. 2015 Mar;30(2):100-3. PubMed PMID: 25960834. Epub 2015/05/12. eng.
209. Rabinovich RA, Figueras M, Ardite E, Carbo N, Troosters T, Filella X, et al. Increased tumour necrosis factor-alpha plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients. *The European respiratory journal*. 2003 May;21(5):789-94. PubMed PMID: 12765422. Epub 2003/05/27. eng.
210. Ploeger HE, Takken T, de Greef MH, Timmons BW. The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review. *Exercise immunology review*. 2009;15:6-41. PubMed PMID: 19957870. Epub 2009/12/05. eng.
211. Davidson WJ, Verity WS, Traves SL, Leigh R, Ford GT, Eves ND. Effect of incremental exercise on airway and systemic inflammation in patients with COPD. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2012 Jun;112(12):2049-56. PubMed PMID: 22500008. Epub 2012/04/14. eng.
212. do Nascimento ES, Sampaio LM, Peixoto-Souza FS, Dias FD, Gomes EL, Greiffo FR, et al. Home-based pulmonary rehabilitation improves clinical features and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2015;10:645-53. PubMed PMID: 25848241. Pubmed Central PMCID: PMC4376182. Epub 2015/04/08. eng.
213. Bogardus C, Ravussin E, Robbins DC, Wolfe RR, Horton ES, Sims EA. Effects of physical training and diet therapy on carbohydrate metabolism in patients with glucose intolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*. 1984 Apr;33(4):311-8. PubMed PMID: 6368289. Epub 1984/04/01. eng.
214. Gorgens SW, Eckardt K, Elsen M, Tennagels N, Eckel J. Chitinase-3-like protein 1 protects skeletal muscle from TNFalpha-induced inflammation and insulin resistance. *The Biochemical journal*. 2014 May 1;459(3):479-88. PubMed PMID: 24512683. Epub 2014/02/12. eng.
215. Orenstein DM, Franklin BA, Doershuk CF, Hellerstein HK, Germann KJ, Horowitz JG, et al. Exercise conditioning and cardiopulmonary fitness in cystic fibrosis. The effects of a three-month supervised running program. *Chest*. 1981 Oct;80(4):392-8. PubMed PMID: 7023863. Epub 1981/10/01. eng.
216. Babb TG. Exercise ventilatory limitation: the role of expiratory flow limitation. *Exercise and sport sciences reviews*. 2013 Jan;41(1):11-8. PubMed PMID: 23038244. Pubmed Central PMCID: PMC3529766. Epub 2012/10/06. eng.
217. van de Weert-van Leeuwen PB, Hulzebos HJ, Werkman MS, Michel S, Vijftigschild LA, van Meegen MA, et al. Chronic inflammation and infection associate with a lower exercise training response in cystic fibrosis adolescents. *Respiratory medicine*. 2014 Mar;108(3):445-52. PubMed PMID: 24480322. Epub 2014/02/01. eng.
218. Rovedder PM, Flores J, Ziegler B, Casarotto F, Jaques P, Barreto SS, et al. Exercise programme in patients with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *Respiratory medicine*. 2014 Aug;108(8):1134-40. PubMed PMID: 25002195. Epub 2014/07/09. eng.

219. Gulmans VA, de Meer K, Brackel HJ, Faber JA, Berger R, Helders PJ. Outpatient exercise training in children with cystic fibrosis: physiological effects, perceived competence, and acceptability. *Pediatric pulmonology*. 1999 Jul;28(1):39-46. PubMed PMID: 10406049. Epub 1999/07/16. eng.
220. Borghouts LB, Keizer HA. Exercise and insulin sensitivity: a review. *International journal of sports medicine*. 2000 Jan;21(1):1-12. PubMed PMID: 10683091. Epub 2000/02/22. eng.

ANNEXE

IDENTIFICATION DU
PATIENT-PARTICIPANT
À LA RECHERCHE

Comité d'éthique
de la recherche
IRCM

APPROUVÉ – CÉR DU CHUM

DATE : 11 novembre 2013
INITIALES : CA

Formulaire d'information et de consentement¹

Titre du projet : Effets d'un programme d'exercices combinés aérobie et en résistance, chez des patients atteints de fibrose kystique du pancréas (FK) intolérants au glucose ou diabétiques ne nécessitant aucun traitement médicamenteux.

Financement : Chaire Lamarre-Gosselin

Investigateur principal : Yves Berthiaume MD (Unité de recherche sur la fibrose kystique),
Rémi Rabasa-Lhoret MD, PhD (Unité de recherches sur les Maladies Métaboliques, IRCM)

Co-investigateurs : Nadia Beaudoin (kinésiologue et étudiante à la maîtrise),
Marie-Soleil Gauthier, PhD (Unité de recherches sur les Maladies Métaboliques, IRCM)

Collaborateurs : Anne-Marie Lavoie-Pilote, Infirmière

PRÉAMBULE

Vous êtes invité(e) à prendre part volontairement à un projet de recherche, qui se déroulera à l'Institut de recherches cliniques de Montréal, en collaboration avec le Centre Hospitalier Universitaire de Montréal. Avant d'accepter de participer à ce projet et de signer ce formulaire d'information et de consentement, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur responsable du projet ou aux autres membres du personnel affecté au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

¹ L'expression « sujet de recherche » couvre la notion de participant à un projet de recherche. Le genre masculin, employé pour alléger le texte, désigne autant les femmes que les hommes.

NATURE ET OBJECTIFS DU PROJET DE RECHERCHE

Vous êtes invité(e) à participer à cette étude de recherche parce que vous êtes atteints de fibrose kystique (FK) et que vous présentez un diabète (taux de sucre élevé) ou que vous êtes intolérants au glucose (pré-diabète) ne nécessitant aucun traitement médicamenteux. L'objectif de cette étude est d'évaluer si l'entraînement physique combiné (aérobie et résistance) permet d'améliorer la tolérance au glucose (taux de sucre) chez des patients atteints de FK.

Les patients atteints de FK présentent généralement une capacité d'effort diminuée et d'autres affections qui y contribuent telles que: diminution de la force des muscles, de la capacité aérobie (capacité maximale lors d'un exercice) et des fonctions pulmonaires ainsi qu'une augmentation de la dyspnée (essoufflement).

Il a été démontré que la pratique régulière d'activités physiques chez les patients atteints de FK, permettait l'amélioration de la tolérance et de l'endurance à l'effort, l'augmentation de la qualité de vie, de la force et de la masse musculaires, une augmentation de la densité osseuse, une diminution de la dyspnée et une stabilisation des fonctions pulmonaires.

Il a aussi été démontré que la pratique régulière d'activités physiques chez les patients sans FK permettait de prévenir ou de retarder l'apparition du diabète chez les pré-diabétiques et un meilleur contrôle du glucose sanguin chez les patients diabétiques.

La présente étude vise à évaluer si la pratique régulière d'activités physiques chez les FK intolérants au glucose ou diabétiques apportent les mêmes bienfaits que chez la population diabétique sans FK.

DÉROULEMENT DU PROJET DE RECHERCHE

Cette étude se déroulera à l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM). Au total, 24 participants seront recrutés. Votre participation à cette étude consiste à accepter d'être attribué au hasard à l'un ou l'autre des deux groupes suivants :

- 1) Un groupe qui débutera une session d'exercice physique et qui devra participer à des évaluations pour mesurer l'impact de l'activité physique sur la santé;
- 2) Un groupe contrôle qui ne participera pas à la session d'exercice et qui devra participer aux évaluations de leur état de santé pour mesurer la différence entre les deux groupes. Les participants à ce groupe pourront cependant bénéficier de la session d'exercices qui leur sera offerte par la suite.

Votre participation à ce projet devrait durer 4 mois (groupe exercice) ou 8 mois (groupe contrôle avec exercice différé). Toutefois, prenez note que cette étude exigera deux visites d'environ 5 heures et 4 visites d'une à deux heures à l'IRCM. Ces visites ne sont pas normalement requises par le suivi régulier de la FK.

Les données du projet pourraient servir pour d'autres analyses de données reliées au projet ou pour l'élaboration de projets de recherches futurs. À cette fin, vous serez invité à participer à la biobanque de la plateforme PROMD pour laquelle un formulaire de consentement spécifique doit être signé.

Visite #1 (Durée approximative de 5 heures)

Une visite préliminaire à l'IRCM sera nécessaire pour confirmer votre éligibilité. Certains tests prévus dans le projet nécessiteront que vous soyez à jeun. Au début de cette visite, si vous consentez à participer au projet, vous serez invité à signer le formulaire d'information et de consentement.

Tests nécessitant d'être à jeun :

- **Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)** (durée 2h) – Après un prélèvement sanguin à jeun (45 ml), vous devrez ingérer une dose de 75 g de glucose dans 250 à 300 ml d'eau en moins de 5 minutes. Des échantillons de sang seront ensuite prélevés par cathéter veineux à T30, T60, T90 et T120 minutes, par une infirmière expérimentée. Un cathéter sera posé afin de ne vous piquer qu'une seule fois. Le volume de sang nécessaire est de 40 ml et correspond à 8 c. à thé. Le résultat de ce test nous permettra de confirmer que vous êtes intolérants au glucose ou diabétiques et permettra de mesurer des taux d'hormones comme l'insuline qui contrôle le taux de sucre. Si vous donnez votre accord le résultat de ce test sera utilisé dans le cadre de votre suivi usuel pour lequel un dépistage du diabète ou du pré-diabète est recommandé tous les 12 à 24 mois. Pour cela avec votre accord, les données seront transmises à la clinique de FK du CHUM.
- Vous serez ensuite assignés de façon aléatoire (comme dans un tirage à pile ou face) à l'un des groupes suivants :

Groupe 1- Groupe Exercice : Sujets FK intolérants au glucose (IGT), sujet FK avec une glycémie > 11.1 mmol/L à la 1^{re} heure de l'HGPO ou sujets FK diabétiques sans traitement médicamenteux, avec exercices

Groupe 2- Groupe contrôle avec possibilité d'exercice différé : Sujets FK intolérants au glucose (IGT), sujet FK avec une glycémie > 11.1 mmol/L à la 1^{re} heure de l'HGPO ou sujets FK diabétiques sans traitement médicamenteux, sans exercices. Ce groupe se voit offrir la possibilité de participer au groupe exercice à la fin de la première période de 12 semaines. Dans ce cas, le programme d'exercice est donc différé et la durée totale du projet allongé de 12 semaines additionnelles.

- **Prises de sang** – Cette mesure vise à doser dans le sang votre profil inflammatoire (30 ml – 2 c. à soupe). Cette mesure sera faite en même temps que le test de tolérance au glucose.
- **Composition corporelle (DXA)** (durée 15 min) – Votre poids corporel, la grandeur et la circonférence de votre taille seront mesurés. La méthode DXA (absorption bi-photonique à rayons X) sera utilisée afin de mesurer votre densité osseuse, votre pourcentage de graisse et votre masse musculaire. Pour ce faire, vous devrez vous coucher vêtu d'une jaquette d'hôpital sur une table d'examen pendant qu'un rayon X de faible intensité balaye tout votre corps. La mesure dure environ 15 minutes. La radiation associée à cette mesure de moins de 0,0003 mSv, ce qui correspond à la radiation naturelle reçue au cours d'une journée ensoleillée. Si vous êtes une femme en âge de procréer, un test de grossesse urinaire sera réalisé avant ce test.

- **Tension artérielle** (durée 10min) – Votre tension (pression artérielle) sera prise trois fois consécutives en position assise après 5 minutes de repos à l'aide d'un lecteur électronique.
- **Mesures anthropométriques** (durée 10 min) – Votre poids, votre taille et votre tour de taille seront mesurés en vêtements légers et sans vos souliers.

***** Ces tests nécessitant d'être à jeun, un déjeuner vous sera offert lorsque vous aurez terminé cette partie de l'évaluation *****

Tests ne nécessitant pas d'être à jeun :

- **Test de spirométrie** (épreuves fonctionnelles respiratoires) - si aucun VEMS réalisé dans les derniers 3 mois. Vous devez souffler dans un appareil afin de vérifier votre fonction pulmonaire. Vous ne devez pas prendre de bronchodilatateur au moins dans les deux heures avant la prise de la valeur de spirométrie. Ce test est généralement requis lors de vos suivis de routine en clinique de FK.
- **Test de puissance aérobie maximale** (durée 45-60 min) – Cette mesure consiste à évaluer la consommation maximale d'oxygène ou la capacité maximale d'exercice (VO_2 max) lors d'une épreuve à l'effort jusqu'à épuisement sur un vélo statique. Cette mesure est utilisée comme indicateur de la santé cardio-respiratoire. L'intensité de l'exercice sera augmentée toutes les minutes jusqu'à ce que vous atteigniez l'épuisement. Ce test est d'une durée moyenne de 10 à 15 minutes. Les personnes responsables mettront fin au test à tout moment si tel est votre désir. La consommation d'oxygène sera mesurée par l'entremise d'un masque caoutchouc dans lequel vous devrez respirer pendant toute la durée du test. La durée totale du test (préparation, échauffement, la mesure, et le retour au calme) est d'environ une heure. Votre fréquence cardiaque sera monitorée à l'aide d'un électrocardiogramme.
- **Évaluation de la condition physique :**
 - **Extension des bras (push up)** (durée 5-10 minutes) : L'endurance des membres supérieurs sera mesurée par le nombre d'extension des bras maximal effectué. Vous devrez vous positionner au sol (les pieds en appui pour les hommes et les genoux en appui pour les femmes), mains à la largeur des épaules et le dos droit.
 - **Redressements assis partiels** (durée 5-10 minutes) : L'endurance des abdominaux sera mesurée par le nombre de redressements assis maximal effectué.
 - **Flexibilité** (durée 5 minutes) : Votre flexibilité sera mesurée à l'aide d'un flexomètre. Vous devrez vous asseoir au sol et fléchir le tronc vers l'avant tout en poussant un curseur sur le flexomètre.
 - **Test de force de préhension** (durée 10 minutes) – La force maximale développée par chaque main sera évaluée à l'aide d'un dynamomètre. Le dynamomètre est un petit appareil en métal ressemblant à une poignée qui mesure la force de l'avant-bras. Pour effectuer ce test, d'une durée d'environ 10 minutes, vous devrez vous asseoir confortablement et fléchir le coude à 90 degrés. Vous devrez serrer l'appareil le plus fort possible avec la main, en prenant le temps nécessaire afin de le serrer au maximum. Le test sera effectué à trois reprises, et ce, pour chaque main.

- **Questionnaire de qualité de vie (CFQ-)** (durée 15 min) – Ce questionnaire servira à mieux connaître votre qualité de vie.
- **Questionnaire d'activités physiques** (durée 15 min) – Ce questionnaire servira à mieux connaître votre pratique d'activités physiques actuelles.
- **Rencontre avec la kinésiologue (spécialiste de l'activité physique)** (durée 30 min) –

GROUPE 1, AVEC EXERCICES :

La rencontre servira à planifier la visite 2, expliquer le déroulement de l'entraînement pour les 12 prochaines semaines et à faire l'enseignement du journal d'activités physiques. La majorité du programme est réalisé à domicile selon un programme qui vous est remis et expliqué. Trois des séances d'exercices seront supervisées (voir ci-dessous).

GROUPE 2, CONTRÔLE (EXERCICES DIFFÉRÉS):

La rencontre servira à donner des conseils de base en activités physiques et à faire l'enseignement du journal d'activités physiques.

- **Remise de l'accéléromètre (durée 5 min)** – Un accéléromètre vous sera remis (un appareil qui permet de mesurer la dépense énergétique) et devra être porté sur le bras, durant 5 jours. L'appareil peut être retiré seulement lorsque vous êtes sous l'eau (douche, baignade,...). Vous utiliserez l'accéléromètre et remplirez le journal d'activité physique pendant une période de 5 jours et vous le retournerez à la visite suivante.

Visite 2 (jour 1, durée 60-120 min) :

- **Retour de l'accéléromètre** (durée 2 minutes) - Le participant devra remettre l'accéléromètre et le feuillet d'activités.
- **Mesures de force musculaire** (durée 45-60 minutes)– La détermination de la force musculaire sera effectuée pour les principaux groupes musculaires importants à l'aide de la méthode de 1 répétition maximale (1-RM). Cette méthode consiste à mesurer la charge maximale que le participant peut soulever lors d'une exécution complète d'un exercice spécifique.

GROUPE 1, AVEC EXERCICES :

Les participants du groupe avec exercices débiteront l'entraînement. Lors de cette visite il y aura une séance supervisée en salle d'entraînement avec la kinésiologue (spécialiste de l'activité physique), qui démontrera et ajustera l'intensité des exercices à réaliser à domicile. Un journal d'activités physiques vous sera remis et nous vous expliquerons comment le compléter.

Programme d'entraînement pour 12 semaines :

- Activité aérobie : Marche rapide/jogging, cyclisme, natation, sport spécifique
 - 3 séances / semaine
 - Intensité de 60-80% du VO2max, ajustement à chaque visite.
 - 30-40 min / séance (comprenant échauffement et retour au calme)
- Renforcement musculaire (grandes masses musculaires) : poids libres, bandes élastiques et poids corporel.
 - 3 séances/semaine
 - 1-2 séries X 8-12 répétitions
 - 10-20 min / séance
- Récupération : étirements et détente (exercices de respiration).
 - 3 séances / semaine
 - 5 min/séance
- Les séances d'activité aérobie de renforcement musculaire devront être combinées (réalisées lors du même entraînement).
- **Journal d'activités physiques** : L'enseignement pour compléter le journal se fera à la visite 2, ainsi qu'à chaque séance d'entraînement pour le groupe avec exercices et lors de chaque suivi téléphonique pour le groupe contrôle.

GROUPE 2, CONTRÔLE (EXERCICES DIFFÉRÉS) :

Les participants du groupe sans exercices retourneront à la leur domicile suite au test de force et recevront un appel téléphonique à la semaine 4 de l'étude.

Visite 3 (à la semaine 4, durée 60 min) :

GROUPE 1, AVEC EXERCICES :

Suivi de l'entraînement : lors de cette visite il y aura une séance supervisée en salle d'entraînement avec la kinésiologue, qui ajustera l'intensité des exercices. Une vérification du journal d'activités physiques sera faite.

GROUPE 2, CONTRÔLE (EXERCICES DIFFÉRÉS) :

Le groupe sans exercice n'aura pas de visite de supervision, il recevra un appel téléphonique de suivi.

Visite 4 (à la semaine 8, durée 60 min) :

GROUPE 1, AVEC EXERCICES :

Suivi de l'entraînement : lors de cette visite il y aura une séance supervisée en salle d'entraînement avec la kinésologue, qui ajustera les intensités des exercices. Une vérification du journal d'activités physiques sera faite.

GROUPE 2, CONTRÔLE (EXERCICES DIFFÉRÉS):

Le groupe sans exercice n'aura pas de visite de supervision, il recevra un appel téléphonique de suivi et nous fixerons la date de la visite 5.

Appels téléphoniques de suivi (semaines 2-3-5-6-7-9-10-11, durée approximative de 20 minutes)

GROUPE 1, AVEC EXERCICES :

Vous serez contactés par la kinésologue toutes les semaines où il n'y a pas de visite prévue. Ce suivi téléphonique servira à suivre votre progression d'entraînement, à répondre à vos questions et à ajuster vos intensités au besoin.

GROUPE 2, CONTRÔLE (EXERCICES DIFFÉRÉS):

Les patients du groupe contrôle ne recevront pas d'appel téléphonique supplémentaire.

Journal d'activités physiques :

Nous vous enseignerons comment compléter le journal à la visite 1, ainsi qu'à chaque séance d'entraînement pour le groupe avec exercices et lors de chaque suivi téléphonique pour le groupe contrôle.

Visite 5 (Environ à la 12^e semaine durée approximative de 5 heures) :

Lors de la visite 5 vous serez soumis aux mêmes tests qu'à la visite 1.

Visite 6 (Environ à la 13^e semaine durée approximative de 60 à 120 minutes) :

Lors de la visite 6, les sujets seront soumis aux mêmes tests qu'à la visite 2 et le groupe contrôle avec exercices différé débutera l'entraînement.

En bref

Tous les participants qui accepteront de participer au projet de recherche devront se soumettre à un court entretien téléphonique (20 minutes) et 4 visites d'évaluation (d'approximativement 1 à 5 heures) pré (2visites) et post (2 visites) étude. Les patients du groupe contrôle avec exercices différés réaliseront une visite d'évaluation additionnelle à la fin de l'entraînement.

GROUPE 1, AVEC EXERCICES :

Les patients du groupe avec exercices devront se soumettre à 2 visites de suivi d'entraînement et à 8 suivis téléphoniques. Le programme d'exercices devra être réalisé 3 fois par semaine pendant environ une heure.

GRUPE 2, CONTRÔLE (EXERCICES DIFFÉRÉS):

Les participants du groupe contrôle seront contactés par téléphone une fois par mois suivant leur entrée dans l'étude. A cette occasion un rappel de compléter le journal d'activités physiques sera réalisé.

Suite à la visite 6, les patients du groupe contrôle seront invités à participer à une 2^e phase d'étude afin de participer au programme supervisé d'exercices. Cette participation impliquera 12 semaines de suivi supplémentaires, incluant les mêmes visites que le groupe 1 avec exercices, ainsi que deux visites d'évaluation finale. Dans ce cas, afin de simplifier votre participation et réduire le volume de sang prélevé, la visite finale (visite 5) du projet constituera aussi la visite initiale de la partie exercice de l'étude. Cette participation, partie exercice, implique 3 visites de suivi d'entraînement et 8 suivis téléphoniques. Le programme d'exercices devra être réalisé 3 fois par semaine pendant environ une heure.

VISITES DE TESTS ET DES SUIVIS :

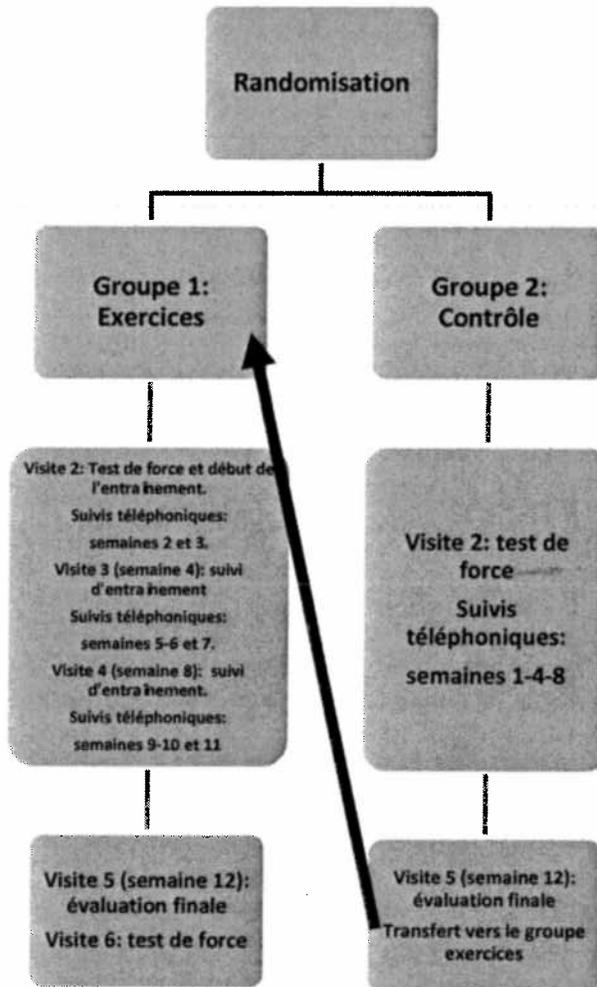
Visite 1 et 5 : Évaluation	
Arrivée au laboratoire	7h00 (après jeûne nocturne de 8h au moins)
Mesures	
Prise de sang	7h30-8h00
Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), tension artérielle, mesures anthropométriques (poids, taille, tour de taille, tour de hanche), questionnaire médical, DXA, révision du journal d'activités physiques	7h30-9h30
Déjeuner	9h30-10h00
Pause : salle de repos	10h00-10h30
Rencontre avec la kinésiologue	10h30-11h00
Test de puissance aérobie maximale	11h00-12h00
Évaluation de la condition physique	12h00-13h00
Remise de l'accéléromètre	13h30
Visite 2 : Début d'entraînement	
Arrivée à la salle d'entraînement et retour de l'accéléromètre	À déterminer selon les disponibilités du sujet.
Test de force	À déterminer selon les disponibilités du sujet.
Démonstration du programme d'entraînement	À déterminer selon les disponibilités du sujet.
Visite 3 : Suivi d'entraînement	
Arrivée à la salle d'entraînement	À déterminer selon les disponibilités du sujet.
Séance d'entraînement supervisée	À déterminer selon les disponibilités du sujet.
Visite 4 : Suivi d'entraînement	
Arrivée à la salle d'entraînement	À déterminer selon les disponibilités du sujet.
Séance d'entraînement supervisée	À déterminer selon les disponibilités du sujet.
Visite 6 : fin de l'évaluation finale	
Test de force	À déterminer selon les disponibilités du sujet.
Retour de l'accéléromètre	À déterminer selon les disponibilités du sujet.

*groupe 1 avec exercices seulement

Version 5 : 2013-11-06

Initiales du participant: _____

Cheminement des groupes :



RISQUES ET INCONVÉNIENTS

Les méthodes utilisées dans cette étude ont été choisies afin de minimiser les risques associés à leur administration. Les risques associés à la participation à cette étude sont donc faibles. Si un problème survenait durant l'étude, nous organiserons la prise en charge avec un des médecins de l'IRCM ou de la clinique FK du CHUM.

Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins présentent peu de risques. Cependant, un hématome local (un bleu à l'endroit de la ponction veineuse) pourrait se manifester pendant quelques jours à la suite des prélèvements. Ces prélèvements seront réalisés par une infirmière qualifiée et certifiée.

DXA-scan

Les diverses mesures de graisse corporelle DXA présentent peu de risques pour le participant. Il importe toutefois de souligner que ces appareils vous exposeront à une faible quantité de radiations. Cette exposition se chiffre à 0,0003 mSv pour le DXA, ce qui est inférieur à l'exposition ambiante naturelle pour une journée. La dose maximale recommandée par année est de 20 mSv.

Test de puissance aérobie maximale :

Les tests de puissance aérobie maximale comportent peu de risques mais il importe de souligner qu'ils seront supervisés par un spécialiste de l'exercice (kinésiologue) et un médecin sera présent à l'IRCM pendant ces tests. Les risques associés à cette mesure sont la dyspnée (difficulté à respirer), la fatigue extrême et des douleurs musculaires. Le test sera interrompu si un problème survenait, cela inclus les étourdissements, les douleurs à la poitrine, le rythme cardiaque irrégulier, la syncope ou un arrêt cardiaque, bien que ce dernier soit extrêmement rare (1 décès sur 10 000 tests) chez les personnes sans antécédent de maladies cardiaques. Le médecin aura au préalable établi votre degré de risque et si requis aura demandé un bilan cardiaque avant de réaliser le test de puissance aérobie maximale. Cette évaluation préalable est rarement requise pour les sujets atteints de FK. Le matériel nécessaire pour intervenir en situation d'urgence sera disponible en tout temps à l'IRCM.

Force musculaire :

Les risques associés à ces tests sont les suivants : essoufflement, souffle court, fatigue et inconfort musculaire local. Certaines douleurs musculaires et articulaires peuvent survenir à la suite d'un test de force maximale. De plus, des blessures musculaires et articulaires plus importantes peuvent également survenir. Cependant, ces risques sont considérablement réduits sous la supervision du personnel compétent.

Programme d'entraînement :

Certaines douleurs musculaires et articulaires peuvent survenir à la suite d'un entraînement en musculation. Cependant, ces douleurs sont passagères et les périodes de repos prévues sont suffisantes pour assurer une récupération adéquate. Des blessures musculaires et articulaires plus importantes peuvent également survenir à la suite d'une mauvaise utilisation des équipements. De plus, il existe un risque minime d'accident cardiaque associé à un programme d'entraînement. Cependant, ces risques sont considérablement réduits en raison de la supervision du personnel compétent et de tous les examens visant à évaluer votre condition physique passés au préalable. La quasi-totalité des études réalisées ont démontré que les bénéfices pour la santé d'un programme d'exercice surpassaient de façon très significative les risques de blessure.

N.B. Pour tous ces tests, il existe une possibilité de risques inattendus ou imprévisibles. Toutefois, ces expériences sont effectuées par un personnel qualifié. Les étudiants ou assistants de recherche détiennent un certificat valide de réanimation cardio-respiratoire et ont suivi, selon les besoins, une ou plusieurs sessions de formation. Si le sujet est considéré comme ayant un risque significatif, un médecin est présent pendant le test suivant une procédure standardisée. Un médecin est soit sur place, soit joignable sur appel en cas d'urgence selon le niveau de risque établi à la visite d'inclusion. **Les activités physiques seront cessées si le participant démontre des signes d'inconfort ou de complications. L'investigateur peut mettre un terme en tout temps à la participation d'un sujet s'il considère qu'il existe un risque pour le sujet. Les méthodes utilisées dans cette étude ont été choisies afin de minimiser les risques associés**

à leur administration. Il n'y a pas de coût relié à l'étude. Si un problème survenait durant l'étude, les participants seront référés à leur médecin de famille ou à une autre ressource (clinique de l'IRCM et/ou clinique de FK du CHUM) afin qu'ils aient un suivi médical approprié.

AVANTAGES

Les participants des deux groupes auront accès à un programme structuré d'activités physiques, néanmoins de façon différée pour les patients du groupe contrôle. Il n'y a pas de coûts reliés à l'intervention par le professionnel (kinésologue) de l'IRCM.

Tous les participants recevront de l'information quant à leur composition corporelle et de nombreux indicateurs biologiques de santé. Le test de dépistage du diabète peut-être utile pour votre suivi régulier.

CONFIDENTIALITÉ

Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet seront recueillis.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans votre dossier médical concernant votre état de santé passé et présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures que vous aurez à subir durant ce projet. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique.

Tous les renseignements recueillis demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité des renseignements, vous ne serez identifié que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable.

Les données pourront être publiées dans des revues spécialisées ou faire l'objet de discussions scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier.

Les données recueillies seront gardées dans un dossier sous clé dans un endroit à accès limité. De plus, les documents sur ordinateur seront protégés par un mot de passe. Seul l'investigateur principal et le personnel délégué à l'étude auront accès aux données et aux échantillons. À des fins d'inspections, le dossier des participants pourrait être consulté par une personne mandatée par le Comité d'éthique de la recherche. Les données alphanumériques seront conservées pour une durée de 5 ans suivant la publication des résultats, tandis que les échantillons de sérum seront conservés pour une durée de 5 ans ou seront transférés dans la biobanque de la plateforme PROMD si vous y consentez en signant un formulaire de consentement spécifique à cet effet.

PARTICIPATION VOLONTAIRE ET POSSIBILITÉ DE RETRAIT

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur responsable du projet ou à l'un des membres du personnel affecté au projet. Notez que votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et des services auxquels vous avez droit.

Le chercheur responsable du projet de recherche, le comité d'éthique de la recherche de l'IRCM, peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement, si de nouvelles découvertes ou informations indiquent que votre participation au projet n'est plus dans votre intérêt, si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche ou s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

Si vous vous retirez ou êtes retiré du projet, l'information déjà obtenue dans le cadre de ce projet sera conservée aussi longtemps que nécessaire pour assurer votre sécurité et aussi celles des autres sujets de recherche et pour rencontrer les exigences réglementaires. Les échantillons déjà prélevés pourront être détruits, selon vos exigences.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement du projet qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée sans délai verbalement et par écrit.

INDEMNISATION EN CAS DE PRÉJUDICE ET DROITS DU SUJET DE RECHERCHE

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit par suite de votre participation à cette étude, vous recevrez tous les soins et services requis par votre état de santé, sans frais de votre part.

En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs, le commanditaire ou l'établissement de leurs responsabilités légales et professionnelles.

COMPENSATION MONÉTAIRE

Tous les tests et les rencontres avec les professionnels de la santé sont gratuits. Deux repas par visite vous seront offerts, au déjeuner puis à l'heure du dîner (coupon IRCM). Vos frais de transport en commun ou de stationnement vous seront aussi remboursés (forfait de 25\$ par visite). Aucune autre compensation monétaire n'est prévue pour les patients.

PERSONNES RESSOURCES

Si vous avez des questions concernant le projet de recherche ou si vous éprouvez un problème que vous croyez relié à votre participation au projet de recherche, vous pouvez communiquer avec le chercheur responsable du projet de recherche à l'IRCM aux numéros suivants :

- Nadia Beaudoin, kinésiologue B.Sc., étudiante à la maîtrise : [REDACTED]
- Dr Yves Berthiaume : [REDACTED]
- Dr Rémi Rabasa-Lhoret : [REDACTED]
- En cas d'urgence [REDACTED]

Pour toute question concernant vos droits en tant que sujet participant à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler vous pouvez communiquer avec **Dr Madeleine Roy** au numéro suivant [REDACTED]

CONSENTEMENT

Je déclare avoir pris connaissance du présent formulaire de consentement. Je reconnais que la nature et le déroulement du projet de recherche m'ont été expliqués, qu'on a répondu à toutes mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision. Je comprends en quoi consiste ma participation à cette étude et j'accepte volontairement et librement d'y participer. En signant le présent formulaire, je ne renonce à aucun de mes droits légaux ni ne libère le chercheur, l'hôpital ou le commanditaire de leurs responsabilités civiles et professionnelles.

Il y a 3 copies du formulaire de consentement dont une que je peux garder.

J'autorise le chercheur à transmettre à mon médecin traitant les informations pertinentes si ces informations peuvent avoir une utilité clinique :

Oui Non Initiales : _____

Je refuse de fournir les coordonnées de mon médecin traitant

Nom et adresse du médecin traitant : _____

Participant :

Nom de famille : _____
(En lettres moulées)

Prénom : _____
(En lettres moulées)

Signature : _____

Date : _____

Personne qui a discuté du contenu du formulaire de consentement éclairé avec le sujet (si autre que le médecin responsable de l'étude)

Je confirme que j'ai personnellement expliqué la nature, le but, la durée ainsi que les effets et les risques prévisibles de cette étude au sujet dont le nom figure ci-dessus.

Nom de famille : _____
(En lettres moulées)

Prénom : _____
(En lettres moulées)

Signature : _____

Date : _____

Investigateur :

Nom de famille : _____
(En lettres moulées)

Prénom : _____
(En lettres moulées)

Signature : _____

Date : _____



Questionnaire sur les habitudes de vie

Ce questionnaire est conçu pour aider vos intervenants à connaître vos habitudes de vie dans le but d'améliorer votre santé. Répondez à toutes les questions sans trop y réfléchir puisque la première impression est souvent la meilleure.



2 - Section activité physique

Voici une liste de questions qui tente d'évaluer votre mode de vie. Pour chacune d'entre-elles, encerclez la réponse qui représente le mieux vos habitudes **actuelles** :

FAITES-VOUS UN ENTRAÎNEMENT PHYSIQUE RÉGULIER?

Oui

Non

Description : _____

QUESTIONS	A	B	C	D	
À quelle fréquence vous déplacez-vous à pied ou à vélo ?	La plupart du temps	> 3x/sem	1-2x/sem	Rarement	21, 23
À quelle fréquence choisissez-vous d'emprunter les escaliers plutôt que l'ascenseur ?	Toujours	Souvent	À l'occasion	Jamais	21, 23
Combien de fois par semaine faites-vous de l'activité physique pour au moins 30 minutes ?	5-7 x/sem	4x/sem	2-3x/sem	< 1x/sem	21, 22, 24, 25, 26, 27
Habituellement, vous sentez-vous motivé pour faire de l'activité physique ?	Toujours	Souvent	À l'occasion	Jamais	20, 21
Vous reconnaissez-vous dans l'affirmation suivante ? « Présentement, je ne suis pas en forme et je ne sais pas par où commencer pour m'améliorer. »	Pas du tout	Un peu	Beaucoup	Tout à fait	21, 23, 24, 26
Êtes-vous trop fatigué pour faire de l'activité physique ?	Jamais	À l'occasion	Souvent	Toujours	20
Aimez-vous faire de l'activité physique?	Beaucoup	Moyennement	Un peu	Pas du tout	20, 21
Organisez-vous votre emploi du temps de façon à y inclure des périodes d'activité physique ?	Toujours	Souvent	À l'occasion	Jamais	20, 21, 23, 24
Trouvez-vous des solutions alternatives pour demeurer actif lorsque la température extérieure n'est pas clémente et que vous ne désirez pas sortir faire votre activité physique ?	Toujours	Souvent	À l'occasion	Jamais	24, 26, 27
Adaptez-vous votre pratique d'activité physique aux recommandations actuelles en fonction de votre condition cardiovasculaire ?	Toujours	Souvent	À l'occasion	Jamais ou Je ne sais pas	22, 25, 28, 29, 30
Vous reconnaissez-vous dans l'affirmation suivante ? « Je ne fais pas d'activité physique par crainte de me blesser. »	Pas du tout	Un peu	Beaucoup	Tout à fait	31
Lorsque vous avez des problèmes articulaires, trouvez-vous des alternatives pour adapter vos exercices et demeurer actif ? Cochez ici si cette question ne s'applique pas à vous : <input type="checkbox"/>	Toujours	Souvent	À l'occasion	Jamais	31, 32, 33
Mettez-vous en pratique les recommandations en activité physique pour vous aider à perdre du poids ? Cochez ici si cette question ne s'applique pas à vous : <input type="checkbox"/>	Tout à fait	Beaucoup	Un peu	Pas du tout	34
Limitez-vous votre pratique d'activité physique par crainte d'avoir plus faim à la suite d'une séance d'exercices ?	Jamais	À l'occasion	Souvent	Toujours	35
Vous hydratez-vous suffisamment pendant et/ou après une séance d'exercices ?	Toujours	Souvent	À l'occasion	Jamais	36

EST-CE QUE VOUS FAITES RÉGULIÈREMENT DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE (C'EST À DIRE UNE ACTIVITÉ D'INTENSITÉ MOYENNE DE 30 MINUTES RÉPARTIE SUR TOUTE LA JOURNÉE À TOUTS LES JOURS OU PRESQUE OU UNE ACTIVITÉ PHYSIQUE RIGOREUSE PRATIQUÉE 3 FOIS PAR SEMAINE PENDANT 20 MINUTES CHAQUE FOIS) ?

- A. OUI, et ce depuis plus de 6 mois
 B. OUI, et ce depuis moins de 6 mois
 C. NON, mais j'en ai l'intention dans les 30 prochains jours
 D. NON, mais j'en ai l'intention dans les 6 prochains mois
 E. NON, et je n'en ai PAS l'intention pour les 6 prochains mois
 F. Mon médecin m'a recommandé de ne pas faire d'activité physique pour le moment en raison d'une limitation physique importante (exemple : une blessure)

- Maintien
 Action
 Préparation
 Contemplation
 Précontemplation
 Non recommandé