

Université de Montréal

**Facteurs métaboliques, nutritionnels, anthropométriques
et pulmonaires associés à l'apparition d'anomalies du
métabolisme du glucose dans une cohorte d'enfants avec
fibrose kystique**

par Cécile QT. Nguyen

Département de nutrition
Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise (M.Sc.) en nutrition avec mémoire (2-320-1-0)

Décembre 2018

© Cécile QT. Nguyen, 2018

Résumé

Introduction : La fibrose kystique (FK) constitue la maladie mortelle la plus répandue chez les enfants et jeunes adultes au Canada. Le diabète associé à la fibrose kystique (DAFK) a été identifié comme une des comorbidités les plus importantes pouvant augmenter le risque de mortalité par un facteur de six. En pédiatrie, les connaissances sur les signes cliniques précurseurs reliés à l'apparition des anomalies du métabolisme du glucose tels que le DAFK, l'intolérance au glucose (IGT) et le statut indéterminé (INDET) sont très limitées. **Hypothèse :** Chez les enfants et adolescents avec FK, certains paramètres cliniques de nature métabolique (HbA1c, glycémies et insulïnémies à jeun et 2h post-HGOP), nutritionnelle (taux sériques de rétinol, d'alpha-tocophérol et de 25-hydroxyvitamine D), anthropométrique (poids, taille et IMC) et pulmonaire (VEMS et CVF) sont associés à la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose (IGT/INDET/DAFK). **Objectifs :** 1) Documenter l'évolution longitudinale des paramètres cliniques depuis le diagnostic initial de la FK jusqu'au diagnostic d'une anomalie du métabolisme du glucose. 2) Identifier des marqueurs cliniques associés à l'apparition d'un IGT/INDET/DAFK. **Méthodologie :** Étude rétrospective des dossiers médicaux de patients suivis à la clinique de FK du CHU Sainte-Justine entre 1983 et 2018. Les données ont été colligées depuis le diagnostic de la FK jusqu'à l'apparition d'une anomalie du métabolisme du glucose (groupes IGT/INDET/DAFK) ou jusqu'au dernier suivi précédant le transfert au centre adulte (groupe normoglycémique (NGT)). Les résultats suite à l'administration du test d'hyperglycémie orale provoquée (HGOP) ont été utilisés pour déterminer la présence d'une anomalie du métabolisme du glucose. Les variables étudiées étaient de nature métabolique (HbA1c, glycémies et insulïnémies à jeun et 2h post-HGOP), nutritionnelle (niveaux sanguins de rétinol (vitamine A), alpha-tocophérol (vitamine E) et 25- hydroxyvitamine D (vitamine D)), anthropométrique (poids, taille) et pulmonaire (volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS), capacité vitale forcée (CVF)). Des statistiques descriptives, des analyses de Kaplan-Meier et des modèles de Cox ont été utilisés pour comparer les variables des groupes IGT/INDET/DAFK au groupe NGT. **Résultats :** Parmi les 281 enfants inclus dans l'étude, il y avait 75 IGT, 28 INDET, 51 DAFK et 127 NGT. Aucune différence marquée n'a été observée par rapport à l'évolution longitudinale des variables des fonction pulmonaires (CVF et VEMS)

et des variables de nature nutritionnelle (vitamine A, E et D). Par contre, des évolutions différentes de l'HbA1c, de la glycémie 2h-post HGOP et des variables anthropométriques (scores Z du poids et de la taille) sont observées entre le groupe NGT et les IGT/INDET/DAFK. Une augmentation de l'HbA1c est associée à la survenue du DAFK (HR 2,406, IC 95% [1,923; 3,010]) et de l'INDET (HR 1,657, IC 95% [1,192; 2,303]), mais pas de l'IGT. Une augmentation du score Z de la taille diminue les risques de développer le DAFK (HR 0,496, IC [0,325; 0,756]). L'âge au moment du diagnostic de la FK, le sexe, le statut pancréatique exocrin et la mutation génétique responsable de la FK n'influencent pas la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose. **Conclusion** : Nos résultats suggèrent que plusieurs paramètres cliniques sont associés à la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose. Outre ceux actuellement utilisés pour surveiller le développement du DAFK (poids, taille, CVF et VEMS), d'autres paramètres pourraient également annoncer la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose (HbA1c). L'identification de signes cliniques précurseurs permettrait une prise en charge précoce des patients et potentiellement prévenir l'évolution de la maladie.

Mots-clés : fibrose kystique, diabète, poids, taille, fonction pulmonaire, vitamines, glycémie, enfants

Abstract

Introduction: Cystic fibrosis (CF) is the leading cause of mortality among Canadian children and young adults caused by genetic disease. Cystic Fibrosis-Related Diabetes (CFRD) has been identified as one of the most important comorbidities, increasing the risk of mortality by six-fold. Knowledge on the clinical signs related to the onset of glucose tolerance abnormalities, such as CFRD, impaired glucose tolerance (IGT) and indeterminate status (INDET) is very limited in the CF pediatric population. **Hypothesis:** We postulate that some clinical parameters are associated with the occurrence of glucose tolerance abnormalities (IGT/INDET/CFRD) in children and adolescents with CF. **Objectives:** 1) To document the longitudinal evolution of some clinical parameters from the initial diagnosis of CF to the diagnosis of glucose tolerance abnormalities. 2) To identify clinical markers associated with the occurrence of IGT/INDET/CFRD. **Methodology:** Retrospective study of medical records of patients followed at the CHU Sainte-Justine CF Clinic between 1983 and 2018. Data were collected from the diagnosis of CF until the onset of glucose tolerance abnormalities (IGT/INDET/CFRD groups) or until the last follow-up visit prior to transfer to adult care (normoglycemic group (NGT)). Results of the oral glucose tolerance test (OGTT) were used to determine the presence of glucose tolerance abnormalities. The collected variables were metabolic (HbA1c, blood glucose and insulin levels pre and two hours post-OGTT), nutritional (serum retinol (vitamin A), alpha-tocopherol (vitamin E) and 25-hydroxyvitamin D (vitamin D)), anthropometric (weight, height) and pulmonary (first-second forced expiratory volume (FEV1), forced vital capacity (FVC)). Descriptive statistics, Kaplan-Meier analysis, and Cox regression models were used to compare variables between the IGT/INDET/CFRD groups and the NGT group. **Results:** Among the 281 included children, 75 were classified as IGT, 28 as INDET, 51 as CFRD and 127 as NGT. No marked differences were observed in the longitudinal evolution of nutritional variables (vitamin A, E and D) and pulmonary variables (FVC and FEV1). However, the trajectories of metabolic variables (HbA1c and glycemia two hours post-OGTT) and anthropometric variables (height and weight Z-scores) differed between the IGT/INDET/CFRD groups and the NGT group. An increase in HbA1c was associated with the occurrence of CFRD (HR 2.406, 95% CI [1.923; 3.010]) and INDET (HR 1.657, 95% CI [1.192; 2.303]), but not IGT. An increase in the Z-score of height decreased the risk of developing CFRD (HR 0.496, 95% CI [0.325; 0.756]). Age at

the time of CF diagnosis, sex, exocrine pancreatic status, and CF gene mutations did not influence the occurrence of glucose tolerance abnormalities. **Conclusion:** Our results suggest that several clinical parameters are associated with the occurrence of glucose tolerance abnormalities. In addition to those currently used to monitor the development of CFRD (weight, height, FVC and FEV1), we found that other parameters are associated with the occurrence of glucose tolerance abnormalities (HbA1c). The identification of clinical precursors may allow early management of CFRD and potentially prevent progression of the disease.

Keywords: cystic fibrosis, diabetes, weight, height, lung function, vitamins, blood glucose, children

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures.....	x
Liste des abréviations.....	xi
Remerciements.....	xiii
1. Introduction.....	15
1.1. Recension des écrits.....	15
1.1.1. Définition, étiologie et morbidité.....	15
1.1.2. Dépistage et diagnostic.....	17
1.1.3. Traitements et prise en charge.....	19
1.1.4. Thérapies émergentes.....	21
1.1.5. Physiopathologie.....	22
1.1.5.1. Atteinte pulmonaire.....	23
1.1.5.2. Atteinte digestive.....	24
1.1.5.3. Atteinte hépato-biliaire.....	25
1.1.5.4. Atteinte de la santé osseuse.....	26
1.1.6. Anomalies du métabolisme du glucose.....	26
1.1.6.1. Définition, prévalence et pathophysiologie.....	26
1.1.6.2. Dépistage du DAFK.....	27
1.1.6.3. Complications liées au DAFK.....	30
1.1.6.4. Traitement du DAFK.....	30
1.1.6.5. Marqueurs cliniques des anomalies du métabolisme du glucose en FK.....	31
1.1.6.5.1. Marqueurs de nature pulmonaire et anthropométrique.....	32
1.1.6.5.2. Marqueurs nutritionnels.....	35
1.1.6.5.3. Marqueurs liés au statut glycémique.....	37
2. Problématique, hypothèse et objectifs de recherche.....	41
2.1. Définition du problème.....	41

2.2. Hypothèse de recherche	41
2.3. Objectifs	42
3. Méthodologie	43
3.1. Devis de l'étude	43
3.2. Population étudiée.....	43
3.2.1. Critères d'inclusion.....	44
3.2.2. Critères d'exclusion	44
3.2.3. Taille de l'échantillon	44
3.2.4. Catégories d'anomalie du métabolisme du glucose.....	46
3.3. Collecte de données	48
3.3.1. Caractéristiques des patients	49
3.3.2. Données anthropométriques.....	49
3.3.2.1. Taille et score Z pour la taille	49
3.3.2.2. Poids et score Z pour le poids	49
3.3.3. Données pulmonaires.....	50
3.3.3.1. VEMS et CVF.....	50
3.3.4. Données nutritionnelles	51
3.3.4.1. Rétinol sérique (vitamine A).....	51
3.3.4.2. Alpha-tocophérol sérique (vitamine E).....	51
3.3.4.3. 25-hydroxyvitamine D sérique (Vitamine D).....	52
3.3.5. Données en lien avec le statut glycémique	52
3.3.5.1. Glycémie et insulïnémie (lors du test d'HGOP).....	52
3.3.5.2. Hémoglobine glyquée (HbA1c).....	52
3.4. Analyses statistiques	55
3.5. Considérations éthiques	56
3.6. Budget.....	57
3.7. Contribution de la candidate au projet.....	57
4. Résultats.....	58
4.1. Caractéristiques de la population au moment du diagnostic d'une anomalie du métabolisme du glucose.....	58
4.2. Évolution longitudinale des marqueurs cliniques	60

4.2.1. Marqueurs cliniques de nature anthropométrique.....	60
4.2.1.1. Évolution longitudinale du poids et de la taille	60
4.2.2. Marqueurs cliniques de nature pulmonaire.....	63
4.2.2.1. Évolution longitudinale de la capacité vitale forcée (CVF) et du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)	63
4.2.3. Marqueurs cliniques de nature nutritionnelle	64
4.2.3.1. Évolution longitudinale des taux sériques de rétinol, d'alpha-tocophérol et de 25-hydroxyvitamine D.....	64
4.2.4. Marqueurs cliniques en lien avec le statut glycémique	66
4.2.4.1. Évolution de l'hémoglobine glyquée (HbA1c).....	66
4.2.4.2. Évolution des glycémies à jeun et 2h post-HGOP	66
4.3. Association entre les marqueurs cliniques et la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose	68
4.3.1. Comparaison du groupe IGT au groupe NGT	69
4.3.2. Comparaison du groupe INDET au groupe NGT	70
4.3.3. Comparaison du groupe DAFK au groupe NGT	70
4.4. Estimation du moment de la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose en fonction de certaines caractéristiques de la population.....	72
5. Discussion.....	76
5.1. Caractéristiques de la population à l'étude	77
5.2. Marqueurs cliniques de nature anthropométrique.....	79
5.2.1. Le poids.....	79
5.2.2. La taille	81
5.3. Marqueurs cliniques de nature pulmonaire.....	84
5.3.1. La capacité vitale forcée (CVF) et le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS).....	84
5.4. Marqueurs cliniques de nature nutritionnelle	86
5.4.1. Les taux sériques de rétinol, d'alpha-tocophérol et de 25-hydroxyvitamine D.....	86
5.5. Marqueurs en lien avec le statut glycémique.....	88
5.5.1. L'hémoglobine glyquée (HbA1c).....	88
5.5.2. Les glycémies et insulinémies à jeun et 2h post-HGOP	90

5.6. Estimation du moment de la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose en fonction de certaines caractéristiques de la population.....	92
5.6.1. Le sexe	92
5.6.2. Le statut pancréatique et la mutation du gène CFTR.....	93
5.6.3. L'âge au diagnostic de la FK	94
5.7. Pertinence clinique.....	95
5.8. Forces et limites de l'étude	96
5.9. Perspectives futures	98
6. Conclusion	101
7. Bibliographie.....	cii
8. Annexes.....	cxv
8.1. Annexe 1 : Lettre d'approbation du CER	cxv
8.2. Annexe 2 : Évolution longitudinale des signes cliniques	cxvi
8.2.1. Évolution longitudinale du poids	cxvi
8.2.1.1. Valeurs absolues du poids.....	cxvi
8.2.1.2. Scores Z du poids.....	cxvii
8.2.2. Évolution longitudinale de la taille	cxviii
8.2.2.1. Valeurs absolues de la taille.....	cxviii
8.2.2.2. Scores Z de la taille.....	cxix
8.2.3. Évolution longitudinale de la capacité vitale forcée (CVF).....	cxx
8.2.4. Évolution longitudinale du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)..	cxxi
8.2.5. Évolution longitudinale des taux sériques du rétinol	cxxii
8.2.6. Évolution longitudinale des taux sériques de l'alpha-tocophérol	cxxiii
8.2.7. Évolution longitudinale des taux sériques de la 25-hydroxyvitamine D	cxxiv
8.2.8. Évolution de l'hémoglobine glyquée (HbA1c).....	cxxv
8.2.9. Évolution des glycémies à jeun.....	cxxvi
8.2.10. Évolution des glycémies 2h post-HGOP	cxxvii

Liste des tableaux

Tableau I.	Classification de la tolérance au glucose dans un contexte de FK	28
Tableau II.	Fréquence des mesures et mesures retenues lors de la collecte de données pour chaque variable à l'étude.....	54
Tableau III.	Caractéristiques de la population au moment du diagnostic d'une anomalie du métabolisme du glucose	59
Tableau IV.	Rapports des risques associés à la survenue de l'IGT par rapport au groupe NGT selon la variable étudiée (pour 88 évènements observés chez 281 sujets).....	69
Tableau V.	Rapports des risques associés à la survenue de l'INDET par rapport au groupe NGT selon la variable étudiée (pour 28 évènements observés chez 281 sujets).....	70
Tableau VI.	Rapports des risques associés à la survenue du DAFK par rapport au groupe NGT selon la variable étudiée (pour 46 évènements observés chez 281 sujets).....	71

Liste des figures

Figure 1.	Transmission de la fibrose kystique.....	16
Figure 2.	Cadre conceptuel de l'étude.....	42
Figure 3.	Organigramme de la population à l'étude.....	46
Figure 4.	Évolution du poids et de la taille en valeurs absolues (A et B) et en scores Z (C et D) à travers les années selon les groupes de tolérance au glucose	61
Figure 5.	Évolution des CVF (A) et VEMS (B) à travers les années selon les groupes de tolérance au glucose.....	63
Figure 6.	Évolution des niveaux sériques de rétinol (A), alpha-tocophérol (B) et de 25-hydroxyvitamine D (C) à travers les années selon les groupes de tolérance au glucose	64
Figure 7.	Évolution des niveaux sériques d'HbA1c à travers les années selon les groupes de tolérance au glucose.....	66
Figure 8.	Évolution des glycémies à jeun (A) et 2h post-HGOP (B) à travers les années selon les groupes de tolérance au glucose.....	67
Figure 9.	Courbes de la survenue de l'IGT selon certaines caractéristiques de la population à l'étude	73
Figure 10.	Courbes de la survenue de l'INDET selon certaines caractéristiques de la population à l'étude.....	74
Figure 11.	Courbes de la survenue du DAFK selon certaines caractéristiques de la population à l'étude.....	75

Liste des abréviations

ADN :	Acide désoxyribonucléique
ARN :	Acide ribonucléique
CDC :	Centre pour le contrôle et la prévention des maladies
CER:	Comité d'éthique de la recherche
CFTR :	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
CHU:	Centre hospitalier universitaire
CHUSJ :	Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine
CVF :	Capacité vitale forcée
DAFK :	Diabète associé à la fibrose kystique
ENaC :	Canal sodique épithélial sensible à l'amiloride
ESCF :	<i>Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis</i>
ERCF :	<i>European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis</i>
FK :	Fibrose kystique
HbA1c :	Hémoglobine glyquée
HGOP :	Hyperglycémie orale provoquée
4-HNE :	4-hydroxynonanal
HR :	Hazard ratio
IC :	Intervalle de confiance
IGF-1 :	<i>Insulin-like growth factor-1</i>
IGFBP-1 :	<i>Insulin-like growth factor binding protein-1</i>
IGT :	Intolérance au glucose
IMC :	Indice de masse corporelle
INDET :	Statut glycémique indéterminé
IP :	Insuffisance pancréatique
IRT :	Trypsinogène immunoréactive
ISPAD :	<i>International Society of pediatric and adolescent diabetes</i>
ND :	Non disponible

NGT :	Normoglycémique
NIH :	<i>National Institute of Health</i>
NS :	Non significatif
ODI :	Occlusions distales de l'intestin
OMS :	Organisation mondiale de la Santé
p. ex. :	par exemple
PAP :	Protéine associée à la pancréatite
PI :	Pancréatico-insuffisant
PS :	Pancréatico-suffisant
PTH :	Parathormone
SAS :	Statistic Analysis Software
SPSS :	Statistical Package for the Social Sciences
VEMS :	Ventilation expiratoire forcée en une seconde
vs. :	versus

Remerciements

Je voudrais remercier l'Université de Montréal pour m'avoir donné la chance de compléter un parcours aux cycles supérieurs, ma directrice Dre Geneviève Mailhot et ma codirectrice, Mme Marie-Hélène Denis, pour m'avoir accueillie dans leur équipe et permis de participer à ce beau projet. Aux membres du jury, merci de m'avoir accordé de votre temps pour lire et corriger ce mémoire afin d'enrichir mon processus d'apprentissage.

À ma directrice, Geneviève, merci d'avoir vu le potentiel en moi lorsque je t'ai contactée en septembre 2015, un an avant d'entamer mes études au deuxième cycle. Avec tes précieux conseils tout au long de mon parcours, j'ai découvert un côté de la nutrition que j'espère exploiter davantage. Toutes les connaissances acquises en recherche me serviront pour le reste de ma carrière en nutrition. Merci, de m'avoir accordé du temps dans tes périodes les plus occupées. Je t'en serai toujours reconnaissante.

Marie-Hélène, merci de m'avoir supportée à travers les hauts et les bas de ma maîtrise. Je te remercie de m'avoir partagé ton expertise en fibrose kystique et ton expérience clinique. Tu as su être présente malgré ton horaire de clinique très chargé. Tes mots d'encouragement se sont toujours fait sentir au bon moment. Je suis chanceuse de maintenant pouvoir t'appeler ma collègue.

Sans pouvoir tous les nommer, je voudrais remercier les professionnels du CHUSJ qui ont mis de leur temps pour m'aider à mieux saisir chaque volet de mon projet. Une mention spéciale à l'équipe des archives sans laquelle mon processus de collecte de données n'aurait pas été aussi agréable.

À mes amis, vous vous êtes montrés si patients envers moi lorsque j'étais moins présente. Votre amitié est irremplaçable. Caro, Val, une chance que vous étiez là dans mes moments de folie. Santé à notre vie d'adultes !

Tho, mon allié, mon confident, ta bonne humeur et tes plaisanteries ont continuellement su me reconforter dans les moments les plus ardues et me rappeler l'importance d'avoir du plaisir.
I cannot wait to start the next chapter with you.

À ma famille, merci de n'avoir jamais arrêté de croire en moi. Vous m'avez permis d'assouvir ma curiosité et encouragée à atteindre mon plein potentiel. À mes parents, papa et maman, je ne vous remercierai jamais assez pour votre amour inconditionnel et pour m'avoir offert le privilège de recevoir une si belle éducation. À mes *Bloods*, mes sœurs, Anne, Marie, Anne-Marie et mon frère Jean-Pierre, grâce à vous, je réussissais à m'évader de mes inquiétudes lorsque la pression était rendue difficile à gérer et je retrouvais la confiance dans mes moments de doute. Je n'aurais jamais pu traverser toutes ces épreuves sans votre amour et votre support. À mes beaux-frères, Martin et Alex, tels des grands frères, vous m'avez montré ce qu'était le travail acharné en me donnant l'exemple, merci.

Vincent et Nicholas, mes neveux adorés, la pureté de votre amour et l'innocence de vos sourires m'ont rappelé, tout au long de mon cheminement, les raisons qui m'ont encouragée à travailler sur un projet pour une cohorte pédiatrique.

1. Introduction

La fibrose kystique (FK) touche un nouveau-né sur 3 600 au Canada (1). Cette maladie mortelle est la plus commune chez les enfants et les jeunes adultes canadiens (1). Selon le rapport annuel le plus récent de Fibrose Kystique Canada, l'âge médian de survie des personnes atteintes de FK est de 53,3 ans (2). Avec le vieillissement de la population FK, de plus en plus d'individus développent des comorbidités reliées à la maladie. Le diabète associé à la fibrose kystique (DAFK) est l'une des comorbidités les plus communes. Ce mémoire porte sur l'étude des signes cliniques de nature métabolique, nutritionnelle, anthropométrique et pulmonaire liés au développement d'anomalies du métabolisme du glucose (dont le DAFK) chez la population pédiatrique atteinte de FK suivie au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ).

1.1. Recension des écrits

1.1.1. Définition, étiologie et morbidité

La FK est une maladie de type autosomale récessive (1). Un enfant atteint de la FK doit avoir hérité de deux allèles porteurs de mutations causant la maladie, soit un de chacun des parents. Ainsi, un enfant dont les deux parents sont porteurs d'un allèle muté aura une probabilité de 25% d'être atteint de la FK, 50% de probabilité d'être porteur et 25% d'être ni porteur d'une mutation, ni atteint. Selon les statistiques, plusieurs millions de personnes sont porteurs de mutations à leur insu et quelques-unes sont même atteintes d'une forme moins sévère de la FK sans même le savoir (3).

Figure 1. Transmission de la fibrose kystique

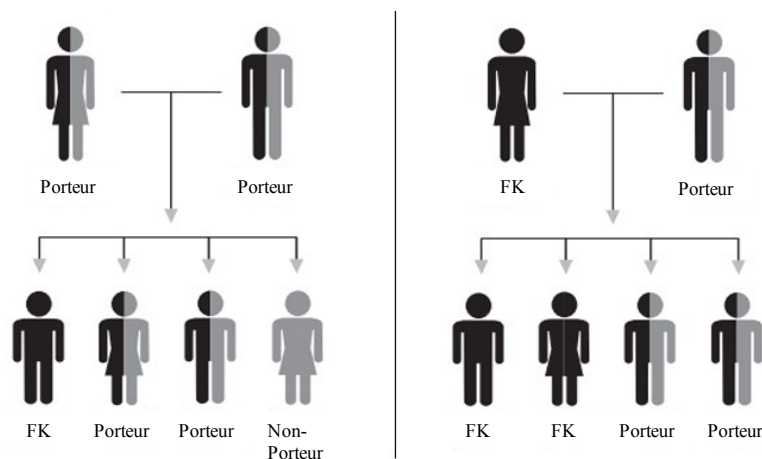


Figure adaptée de: <https://www.cff.org/What-is-CF/Genetics/CF-Genetics-The-Basics/>

La FK se caractérise principalement par l'accumulation d'un mucus épais causant plusieurs dysfonctions au niveau de différents systèmes du corps. Les atteintes les plus connues sont celles des systèmes respiratoire et digestif (incluant les systèmes pancréatiques et hépatiques), mais d'autres systèmes, notamment les systèmes reproducteur (principalement chez les hommes) et osseux sont aussi atteints. De nos jours, 84% de la mortalité chez les individus avec FK est due à une insuffisance pulmonaire. Autrefois, les enfants recevant un diagnostic de FK survivaient jusqu'à l'âge d'environ 1 an et leur décès était causé par un état de malnutrition sévère (4).

Ce n'est qu'en 1989 que le gène, dont certaines mutations causent la FK, a été découvert par Rommens et al. (5-7). Celui-ci est situé sur une région du chromosome 7 et code pour la protéine *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR) (5-7). La protéine CFTR est un canal transmembranaire qui permet la sécrétion de l'ion chlorure. Il est retrouvé sur la membrane apicale des cellules épithéliales de différents organes du corps. Jusqu'à ce jour, plus de 1 500 mutations de ce gène ont été identifiées, mais toutes ne sont pas associées au développement de la maladie (8). En effet, aucune manifestation clinique de la FK n'est identifiée chez ceux ayant au moins 10% de la protéine CFTR fonctionnelle (9, 10).

La mutation du gène CFTR la plus commune est la mutation $\Delta F508$. Cette mutation est caractérisée par la délétion de trois nucléotides du gène CFTR en position 508 résultant en une perte du codon codant pour l'acide aminé phénylalanine (9, 11, 12). Il est estimé qu'environ 50% de la population FK ont deux copies de cette mutation alors que plus de 90% de la population FK est porteur hétérozygote de cette mutation (13). Il est possible de classer les mutations du CFTR en six catégories distinctes selon leur impact sur la synthèse et la structure de la protéine et sa fonction. Les génotypes démontrant un phénotype plus grave sont ceux des classes I à III (14). Les mutations de la classe I se caractérisent par la non-synthèse de la protéine CFTR tandis que celles de la classe II regroupent les mutations causant un défaut de repliement de la structure de la protéine qui engendre sa dégradation protéasomale. Dans la classe III, la régulation des canaux est dysfonctionnelle, ce qui résulte en une incapacité de ceux-ci à s'ouvrir adéquatement (14). Les mutations des groupes IV à VI se manifestent par un phénotype moins sévère puisque des fonctions résiduelles de la protéine CFTR sont préservées. On retrouve notamment dans ces classes de mutations, les cas de FK diagnostiqués plus tard dans le développement de l'enfant et ceux étant pancréatico-suffisants. Les mutations de la classe IV résultent en une diminution de la conductance des ions à travers le canal CFTR. Les mutations de la classe V mènent à une diminution de la synthèse de la protéine CFTR. Finalement, les mutations de la classe VI entraînent une instabilité de la protéine CFTR. Bien que le lien entre le génotype et le phénotype est bien établi pour certains organes touchés par la maladie FK (p. ex. conduits sudoripares et pancréas), il est encore difficile de faire l'association directe entre le génotype et le phénotype pulmonaire (9).

1.1.2. Dépistage et diagnostic

On retrouve de plus en plus un programme de dépistage néonatal dans les pays où la prévalence de FK est élevée. En plus de prévenir les faux diagnostics et les diagnostics tardifs, le dépistage néonatal a été démontré efficace pour diminuer la sévérité de la maladie ainsi que le fardeau associé à la gestion de la maladie et les coûts associés au système de santé (3). Il existe plusieurs méthodes de dépistage. Souvent en combinaison avec un test génétique, le dosage de la trypsinogène immunoréactive (IRT) simple et double, le dosage de la protéine

associée à la pancréatite (PAP) et le dosage des protéines dans le méconium permettent le diagnostic de la maladie. Une confirmation du diagnostic par un test de sudation positif doit ensuite avoir lieu. Celui-ci est non douloureux et peu invasif. Après avoir recueilli une quantité suffisante de sueur, il est possible d'en analyser sa concentration en ions chlorure. Une concentration ≥ 60 mmol/L confirme la présence de la maladie tandis qu'une concentration ≤ 29 mmol/L indique que la présence de FK est peu probable et une concentration entre 30-59 mmol/L est élevée et nécessite le test génétique pour confirmer la présence de FK (15). Lorsque le test de sudation est ≥ 60 mmol/L, en combinaison avec un profil clinique favorisant la présence de la FK (p.ex. présence d'une histoire familiale, infections pulmonaires fréquentes, stéatorrhée), le médecin est en mesure d'émettre un diagnostic de FK et d'initier un plan de traitement avec l'équipe multidisciplinaire. Il faut que 1% ou moins de la protéine CFTR soit fonctionnelle au moment du diagnostic pour que des manifestations phénotypiques de la maladie soient détectables (9). Ainsi, dans les cas où le test de sudation est élevé, mais inférieur à 60 mmol/L, il est probable que ces enfants soient asymptomatiques. Il est toutefois primordial de les suivre de près puisque plusieurs pourraient évoluer vers la forme plus typique de la FK plus tard dans leur vie (16). On utilise le terme diagnostic équivoque pour définir des cas semblables. Le syndrome métabolique de la FK ou le syndrome métabolique relié au CFTR est le terme utilisé pour rassembler les cas de « FK atypique » où les patients présentent des symptômes légers de la FK et/ou ont seulement certains organes spécifiques qui sont atteints (3, 14).

Il existe aussi des cas de diagnostic tardif où la maladie n'est identifiée que vers l'âge de 20 ans voire même après. Un test d'ADN ainsi que le test de sudation sont faits après que l'individu ait manifesté des symptômes atypiques tels que l'infertilité en âge de procréer ou le développement de pancréatite et/ou de bronchiectasie malgré des symptômes pulmonaires peu sévères à l'enfance (14, 17, 18). Souvent, les individus étant atteints de FK atypique souffrent d'une forme moins agressive de la maladie et sont porteurs d'une mutation du gène CFTR qui assure des fonctions résiduelles de la protéine CFTR. Leur phénotype est donc moins sévère (3, 17, 18).

Finalement, un diagnostic sur symptômes est aussi possible. Pour ce faire, en plus de la présence de symptômes typiques de la FK, le test de sueur doit être positif et/ou il doit y avoir présence de deux variantes pathogènes du gène CFTR. Les principaux symptômes de la maladie

sont la respiration sifflante, l'essoufflement, une toux persistante avec expectoration d'un mucus épais, des infections pulmonaires fréquentes, des troubles intestinaux telles les occlusions intestinales, la stéatorrhée et les selles fréquentes, un retard staturo-pondéral, l'infertilité ou la diminution de la fertilité et une sueur salée (3, 14).

1.1.3. Traitements et prise en charge

La FK est une maladie dont aucun traitement curatif n'a encore été découvert (1, 3). Par contre, les avancées technologiques, nutritionnelles et pharmacologiques de même que la recherche ont permis de repousser l'âge médian de survie de plusieurs années (19, 20). Autrefois, la plupart des enfants atteints de FK succombaient à la maladie dû à un état avancé de malnutrition lié à l'insuffisance pancréatique (4). De nos jours, la cause première de mortalité est l'insuffisance pulmonaire (21). La greffe pulmonaire demeure à ce jour la seule option pour espérer prolonger la durée de vie de ces patients.

Le maintien de l'hygiène pulmonaire, le dégagement des voies respiratoires, le suivi nutritionnel de même que le traitement et le contrôle des infections pulmonaires sont au cœur de la prise en charge des individus atteints de FK (3, 22-24). Les patients sont initiés suite au diagnostic de la maladie à un programme de physiothérapie respiratoire quotidien où différents exercices permettent la clairance des voies pulmonaires pour éviter l'accumulation de mucus épais et visqueux propice à la prolifération bactérienne. Il existe plusieurs techniques soutenues par le *International Physiotherapy Group for Cystic Fibrosis*, mais celle enseignée aux bébés de 0 à 12 mois du CHUSJ est la suivante (25). Il s'agit du drainage postural avec percussions où le but est de provoquer des vibrations suite aux tapotements faits par un parent ou l'aidant afin d'engendrer l'éjection d'expectorations. Les tapotements sont faits à différents endroits afin que les vibrations se fassent sentir dans toutes les régions des poumons. Des exercices spécifiques à chaque région sont enseignés aux parents ou l'aidant. Chaque séance est d'une durée d'environ 30 minutes et il est recommandé qu'elles soient faites le matin et le soir avant de dormir.

Des corticostéroïdes nasaux sont aussi prescrits pour assurer le dégagement des voies respiratoires. La présence de polypes nasaux chez la population FK est fréquente. Le budésonide

(p. ex. Pulmicort™), la mométhasone (p. ex. Nasonex™) et triamcinolone (p. ex. Nasocort™) sont les traitements fréquemment prescrits (23, 26). La prise d'antihistaminiques peut aussi contribuer à la diminution de l'inflammation chronique durant la saison des allergies. Dans les cas d'inflammation plus sévère où le traitement habituel ne permet pas d'amélioration des symptômes, un plan de traitement incluant la prise de corticostéroïdes par voie orale ou l'antibiothérapie parentérale peut être administré. En cas d'infections, des antibiotiques en inhalation, oraux ou intraveineux sont rapidement initiés. Les patients sont aussi fortement encouragés à obtenir les vaccins antigrippaux afin de minimiser les risques d'infections.

L'activité physique fait aussi partie intégrante de la prise en charge des enfants avec FK. Il a été démontré que la pratique d'activité physique quotidienne pouvait réduire la vitesse de déclin des fonctions pulmonaires (ventilation expiratoire forcée en une seconde (VEMS)) chez les enfants. L'activité physique contribue non seulement au renforcement des muscles respiratoires, mais il permet aussi une meilleure hydratation des sécrétions des voies respiratoires, ce qui les rend plus faciles à déloger (27, 28).

Outre le maintien des fonctions pulmonaires et la prévention des infections pulmonaires, la prise en charge de la maladie vise aussi le maintien d'un état nutritionnel stable et optimal. Ainsi, plusieurs aspects nutritionnels sont inclus dans le plan de traitement des patients avec FK. Étant donné leur dépense énergétique élevée, les patients avec FK suivent un plan nutritionnel élevé en énergie et protéines (21). Autrefois, ce plan nutritionnel était associé à une alimentation peu équilibrée comportant plusieurs aliments riches en sucres raffinés et en gras trans et saturés. De nos jours, la source des aliments et la qualité des gras et de l'énergie sont prises en compte dans les recommandations du plan nutritionnel élevé en énergie et protéines (29). En général, un enfant avec FK a un besoin énergétique estimé de 110% à 200% celui d'un enfant non touché par la maladie (21). Dans le cas où le patient souffre d'insuffisance pancréatique (IP), des enzymes pancréatiques lui sont prescrites (30-32). Celles-ci doivent être prises avant et/ou pendant chacun des repas et collations et leurs doses doivent être ajustées avec un professionnel pour permettre une digestion et une absorption optimale.

Un régime riche en sodium est aussi recommandé. Étant donné la dysfonction des canaux sodium-chlore situés sur les glandes sudoripares, une quantité élevée de sodium est excrétée

dans la sueur (voir la section 1.1.5.). Le régime riche en sodium est particulièrement important dans les situations où beaucoup de sueur est excrétée tel l'été ou lors d'effort physique (3, 21).

Une multivitamine contenant les vitamines liposolubles (A, D, E, K) et du zinc est aussi prescrite (21). Dans le cas où il y a IP, l'absorption de ces vitamines est d'autant plus limitée. Ainsi, la supplémentation de ces vitamines et minéraux devient primordiale.

Tel que mentionné précédemment, la fréquence et la consistance des selles peuvent être très variables et les syndromes d'occlusions distales de l'intestin (SODI) sont communs en FK. Ces atteintes digestives peuvent grandement affecter l'appétit étant donné qu'elles s'accompagnent d'un sentiment de ballonnements et de satiété précoce. Un laxatif est souvent recommandé afin de permettre un ramollissement des selles et un meilleur appétit (21, 22, 31).

1.1.4. Thérapies émergentes

Récemment, de nouveaux médicaments ciblant directement le CFTR ont été mis sur le marché (13, 33). Il s'agit de potentialisateurs et de correcteurs. Les potentialisateurs (ivacaftor dont le nom commercial est Kalydeco™) ne sont efficaces que chez les patients porteurs des mutations des classes III à VI qui présentent des fonctions résiduelles de la protéine CFTR (14, 34, 35). En se liant directement à la protéine CFTR, ce potentialisateur permet une amélioration du transport (meilleure conductance et ouverture/fermeture des canaux) des ions chlorure par le CFTR. Au niveau pulmonaire, l'usage de ce médicament contribue à une meilleure hydratation du liquide de surface bronchique et une clairance muco-ciliaire plus efficace (13). Les essais cliniques de l'ivacaftor ont démontré son efficacité autant chez les enfants de plus de 6 ans que chez les adultes (36). De nettes améliorations des VEMS et du poids et une diminution de la fréquence des épisodes de surinfections pulmonaires ont été observées jusqu'à 144 semaines suivant le début du traitement.

Les correcteurs, eux, sont de nature génique ou pharmacologique. La thérapie génique permet la correction de la mutation génétique au niveau de l'ADN ou de l'ARN messager afin qu'il y ait synthèse de protéines CFTR non-mutées (13, 36). Quant aux correcteurs de nature pharmacologique (lumacaftor), ils se sont avérés efficaces pour améliorer la condition des

patients homozygotes pour la mutation $\Delta F508$ de la classe II. Ces correcteurs agissent directement sur la biogénèse du CFTR assurant un repliement approprié de la protéine et permettant à celle-ci d'atteindre la surface cellulaire apicale sans être dégradée. Des études cas-contrôle ayant testé l'administration de l'ivacaftor (un potentialisateur) et du lumacaftor (un correcteur) ont démontré une amélioration des fonctions pulmonaires et une diminution de la fréquence de la survenue des surinfections pulmonaires (36). Suite à ces résultats encourageants, un médicament combinant potentialisateur et correcteur a été mis sur le marché sous le nom d'Orkambi™ et serait la combinaison la plus efficace ayant été testée chez les patients porteurs homozygotes de la mutation $\Delta F508$. Autrefois, le traitement Orkambi™ était seulement disponible aux individus avec FK âgés de plus de 12 ans et homozygotes pour la mutation $\Delta F508$ (3, 14, 36). Depuis 2016, le traitement Orkambi™ peut être administré chez les enfants avec FK à partir de l'âge de 6 ans et, depuis 2018, les enfants avec FK sont admissibles à ce traitement dès l'âge de 2 ans.

1.1.5. Physiopathologie

La présence d'une mutation qui affecte la synthèse, l'expression et/ou la fonction du CFTR entraîne une dysfonction de certains canaux ioniques situés sur la membrane plasmique des cellules épithéliales de plusieurs organes. La protéine CFTR est un canal permettant le mouvement transépithélial des ions chlorure qui interagit avec le canal sodique épithélial sensible à l'amiloride (ENaC). En FK, le CFTR dysfonctionnel cause une diminution de la sécrétion des ions chlorure, ce qui entraîne parallèlement une réabsorption excessive de sodium et d'eau par le tissu et mène à une hydratation diminuée du mucus en bordure des cellules épithéliales. L'accumulation d'un mucus épais et visqueux est la source des nombreuses manifestations de la FK (13, 20, 36). De plus, étant donné la dysfonction des canaux sodium-chlore situés sur les glandes sudoripares, une quantité élevée de sodium est excrétée dans la sueur.

1.1.5.1. Atteinte pulmonaire

L'atteinte des voies respiratoires est la manifestation la plus connue en FK. Les infections pulmonaires telles les pneumonies sont fréquentes. La viscosité du liquide de surface des voies respiratoires rend la clairance bactérienne des voies respiratoires difficile et augmente le risque de développer des infections pulmonaires puisque les pathogènes ne sont pas éliminés de manière optimale. Les infections sont souvent causées par la colonisation de bactéries telles *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza* et *Pseudomonas aeruginosa*. La présence de polypes nasaux n'est pas inhabituelle. Dans le cas où les polypes nasaux ne sont pas traités, le développement de sinusites peut ralentir le traitement des pneumonies d'où l'importance de faire des suivis rigoureux (9, 14).

La mutation du CFTR affecterait aussi les fonctions immunitaires innées des poumons créant ainsi un environnement pro-inflammatoire contribuant à la difficulté d'élimination des pathogènes (37). L'environnement pro-inflammatoire des poumons contribuerait donc à ralentir la guérison des infections. De plus, il est connu que chez les patients avec FK certaines mutations du gène CFTR engendreraient une faible quantité d'interleukine-10, une cytokine à propriété anti-inflammatoire, dans les poumons (38). L'inflammation chronique et l'accumulation du mucus épais causent une obstruction des voies respiratoires menant progressivement à l'insuffisance pulmonaire (39). Il existe aussi une hypothèse affirmant que le pH du liquide de surface des voies respiratoires est différent chez les patients avec FK par rapport à celui retrouvé chez les sujets sains étant donné la réduction de la sécrétion des bicarbonates (39). Cette diminution du pH créerait un environnement plus propice à la colonisation de *Pseudomonas aeruginosa* et de *Staphylococcus aureus* due à une augmentation de leurs récepteurs à la surface des cellules épithéliales (9, 40). L'hypersensibilité des cellules pulmonaires à la présence de bactéries pourrait aussi expliquer l'inflammation. Bien que cette hypothèse reste encore à être validée, plusieurs affirment que les cellules épithéliales des voies respiratoires exhiberaient une réponse inflammatoire exagérée en présence de stimuli inflammatoires (37).

1.1.5.2. Atteinte digestive

Les atteintes digestives chez les enfants avec FK sont diverses et peuvent mener à la malnutrition si non traitées. Dès la naissance, et parfois même *in utero*, les problèmes intestinaux sont les premières manifestations de la présence de FK.

Dans l'intestin, les entérocytes jouent un rôle primordial dans la sécrétion d'électrolytes et d'eau ainsi que dans l'absorption de ceux-ci et de plusieurs nutriments essentiels à la santé. Les canaux CFTR étant absents et/ou non fonctionnels chez les individus atteints de FK, les anions chlorure ne peuvent être sécrétés dans la lumière intestinale. Ceci entraîne alors l'absorption de sodium et d'eau suivant un gradient osmotique (9, 20). Cette chaîne d'événements mène à l'hydratation inadéquate de la lumière intestinale et l'accumulation de mucus, ce qui entraîne plusieurs problèmes digestifs tels l'iléus méconial à la naissance, les difficultés d'absorption des nutriments et le SODI.

L'iléus méconial est observé chez environ 10 à 20% des nouveau-nés avec FK. Cette complication est définie par une accumulation de méconium épais et visqueux dans l'iléon causant l'obstruction du tube digestif (20). L'enfant peut, entre autres, présenter des vomissements contenant de la bile, de la constipation, une vidange du méconium ralentie et des distensions abdominales. Le SODI est l'équivalent de l'iléus méconial à un âge plus avancé.

Environ 85% des patients atteints de FK sont pancréatico-insuffisants. L'insuffisance pancréatique est à l'origine de la maldigestion et de la malabsorption caractéristique de la FK (20). Les enzymes sécrétés par le pancréas exocrine (amylases, protéases, lipases et colipases) permettent, entre autres, la digestion des protéines, des lipides et des glucides. L'obstruction des conduits pancréatiques liée au dysfonctionnement du CFTR localisé sur les cellules acineuses du pancréas cause une diminution de ces sécrétions pancréatiques et des bicarbonates. La déshydratation des sécrétions pancréatiques ralentit leur progression dans les canaux pancréatiques, ce qui mène éventuellement au blocage de ces canaux et à l'activation de pro-enzymes à l'origine de la fibrose du pancréas. Il en résulte un manque d'enzymes pancréatiques nécessaires à la digestion des macronutriments. De plus, la présence d'un pH duodéal anormalement acide liée à l'incapacité du pancréas de fournir une quantité adéquate de bicarbonates inhibe en partie l'activité enzymatique (20).

Finalement, l'altération du CFTR localisé sur les entérocytes affecte aussi l'absorption des acides biliaires et leur réutilisation. Toutes ces perturbations entraînent une diminution de la digestion et de l'absorption des lipides et de plusieurs vitamines liposolubles. Par contre, l'impact n'est pas le même pour l'absorption et la digestion des protéines et des glucides. En effet, la digestion des protéines et des glucides se produit aussi tout au long de la bordure intestinale et implique différents enzymes intestinaux, ce qui compense pour le manque d'enzymes pancréatiques. Bien que la digestion des protéines soit réduite dans un contexte de FK, cette perturbation se fait moins ressentir grâce à ce système compensatoire. De la même manière, une quantité raisonnable de glucides est digérée puis absorbée et ce, malgré la présence d'insuffisance pancréatique (41, 42). Par contre, ceci n'exclut pas la présence d'inconforts abdominaux pouvant être ressentis dus aux glucides non digérés qui demeurent dans la lumière intestinale et qui sont fermentés par le microbiote intestinal (41, 42).

1.1.5.3. Atteinte hépato-biliaire

Les atteintes hépato-biliaires chez les patients avec FK sont diverses et comprennent entre autres les anomalies des canaux biliaires (cholangite sclérosante et sténose des conduits biliaires), la cholélithiase, la stéatose, la cirrhose et l'hépatotoxicité. L'inhibition de la sécrétion de chlore des cholangiocytes, secondaire à l'absence du CFTR et/ou son dysfonctionnement, provoque la déshydratation de la bile la rendant épaisse et visqueuse qui, lorsque combinée avec l'excrétion excessive de mucus par les cellules épithéliales biliaires intrahépatiques, entraîne l'obstruction des canaux biliaires. Une concentration potentiellement toxique d'acides biliaires demeure dans le foie et peut provoquer l'inflammation et la fibrose des hépatocytes. Après l'âge de 4 ans, environ 25% de la population FK ont des atteintes hépatiques graves. Parmi ceux-ci, moins de 10% progresseront jusqu'à la cirrhose. Après les complications pulmonaires, la cirrhose demeure la cause de décès la plus importante chez les individus avec FK en expliquant 2,5% de ceux-ci (11, 20).

1.1.5.4. Atteinte de la santé osseuse

L'ostéopénie, une condition se définissant par une faible densité osseuse augmentant le risque de fractures, est commune chez les individus atteints de FK et ce, dès leur plus jeune âge. En effet, l'absorption des vitamines liposolubles étant réduite, les carences en vitamine D et K peuvent contribuer à la diminution de la densité osseuse (20). L'insuffisance en vitamine D (25-hydroxyvitamine-D sérique <30 ng/mL (ou <75 nmol/L)) est observée chez environ 75% de la population FK malgré la supplémentation quotidienne (20). Lors d'une déficience en vitamine D, la sécrétion de parathormone (PTH) est stimulée, ce qui active le processus de résorption osseuse et contribue à la fragilisation des os. Pour ce qui est de la vitamine K, sa déficience affecte la carboxylation de l'ostéocalcine, une protéine contribuant à la formation des os. Outre les carences en vitamines, une combinaison de facteurs tels l'inactivité physique, le retard pubertaire, l'inflammation chronique et le type de mutation du gène CFTR contribuent au développement de cette comorbidité (43, 44).

1.1.6. Anomalies du métabolisme du glucose

1.1.6.1. Définition, prévalence et pathophysiologie

Les anomalies du métabolisme du glucose touchent une majorité d'individus atteints de FK. Le diabète associé à la fibrose kystique (DAFK) est le stade le plus avancé des anomalies du métabolisme du glucose. L'intolérance au glucose (IGT) précède souvent le DAFK, mais n'indique pas nécessairement la venue de celui-ci. De nos jours, le DAFK est la comorbidité la plus fréquente de la FK (30). Le DAFK est une comorbidité de la FK dont la prévalence augmente avec l'âge (45). Cette complication a été décrite pour la première fois en 1955 alors que l'espérance de vie médiane des enfants atteints de FK était d'un an. L'âge médian de survie étant maintenant de plus de 50 ans, jusqu'à 50% des adultes avec FK sont atteints du DAFK et environ 20% des adolescents (46). Selon des statistiques américaines, 2% des enfants âgés de 10 ans et moins étaient atteints de DAFK (47) Le *European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis* (ERCF) estime que seulement 5% des enfants avec FK âgés entre 10 et 14 ans souffrent

de DAFK(48). Le DAFK est donc moins prévalent chez les jeunes enfants, mais tout de même présent.

Selon l'Association Canadienne du Diabète, le DAFK se différencie des autres types de diabète et se trouve parmi la catégorie "autre type de maladie exocrine du pancréas" (49). La physiopathologie est complexe, mais il est postulé que le DAFK se développe principalement suite à la diminution de la sécrétion d'insuline liée au dysfonctionnement des cellules bêta du pancréas (50-53). En effet, l'infiltration de gras dans le pancréas FK et la cicatrisation répétée menant à la fibrose des tissus pancréatiques contribueraient à la destruction des îlots de Langerhans et au défaut de sécrétion d'insuline (51, 53). La résistance à l'insuline survient plus tard dans la progression de la maladie et serait liée à une hyperglycémie chronique (50, 51, 54). Plusieurs conditions affectant souvent les patients avec FK influencent aussi les niveaux de résistance à l'insuline tels l'inflammation, le stress causé par les multiples infections des voies respiratoires et la prise de corticostéroïdes (51). Certains groupes de chercheurs ont tenté de dresser un portrait des patients atteints du DAFK (55, 56). La prévalence de DAFK semble être plus élevée chez les personnes de sexe féminin, celles sous traitement de corticostéroïdes, celles souffrant des mutations du gène CFTR de classe I et II (les mutations associées à un phénotype plus sévère), celles souffrant d'une dysfonction hépatique, celles étant atteintes d'une insuffisance pancréatique et celles ayant souffert d'une malnutrition à long terme (55, 56).

1.1.6.2. Dépistage du DAFK

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), les critères pour déterminer si un individu est atteint de DAFK sont basés sur les résultats d'un test standardisé d'hyperglycémie orale provoquée (HGOP) où une dose de glucose déterminée selon le poids de l'enfant est ingérée (1,75 g/kg de poids pour les enfants de moins de 40 kg). Les résultats des glycémies à jeun et deux heures suivant l'ingestion du bolus sont notés. Selon le nouveau *Clinical Practice Consensus Guidelines 2018* développé par la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD), le niveau de tolérance au glucose chez les patients avec FK est divisé en six catégories distinctes soit les normoglycémies (NGT), les intolérances au glucose (IGT), les DAFK avec ou sans hyperglycémie à jeun, ceux avec un statut glycémique indéterminé

(INDET) et ceux expérimentant des glycémies à jeun anormalement élevées avec des résultats normaux au test HGOP (IFG) (30). Les critères de classification des six catégories de tolérance au glucose sont décrits dans le tableau I.

Tableau I. Classification de la tolérance au glucose dans un contexte de FK

	Glycémie à jeun	Glycémie 1h post-HGOP	Glycémie 2h post-HGOP
Normoglycémique (NGT)	< 7,0 mmol/l	NM	< 7,8 mmol/l
Intolérant au glucose (IGT)	< 7,0 mmol/l	NM	7,8–11,0 mmol/l
DAFK sans hyperglycémie à jeun	< 7,0 mmol/l	NM	≥ 11,1 mmol/l
DAFK avec hyperglycémie à jeun	≥ 7,0 mmol/l	NM	Aucun HGOP nécessaire
Anomalie de la glycémie à jeun (IFG)	6,1-6,9 mmol/l	NM	< 7,8 mmol/l
Statut glycémique indéterminé (INDET)	<7,0 mmol/l	≥ 11,1 mmol/l	< 7,8 mmol/l

Abréviations : DAFK, diabète associé à la fibrose kystique; post-HGOP, suite au test d'hyperglycémie orale provoquée; NM, non-mesuré

Selon les lignes directrices de l'Association Américaine du Diabète, le dépistage du DAFK devrait débuter à l'âge de 10 ans et être répété annuellement (57, 58). Dans le document de l'ISPAD traitant de la prise en charge du DAFK, les auteurs ont conclu qu'une détérioration progressive de la tolérance au glucose (du statut indéterminé à l'intolérance au glucose) se produisait avant l'apparition du DAFK (59). Dans le même ordre d'idées, Ode et al. ont déterminé que la détection d'une anomalie de la tolérance au glucose (IGT et INDET) chez les

enfants avec FK âgés entre 6 à 9 ans permettait de cibler ceux à haut risque de développer le DAFK (60). En effet, dans cette étude rétrospective incluant 31 enfants, les chercheurs ont déterminé que, 10 ans après le point d'entrée des participants, 42% des enfants souffrant de l'IGT ou de l'INDET au moment du début de l'étude ont développé le DAFK par rapport à seulement 3% dans le groupe NGT. Ainsi, pour les patients atteints de FK, il ne suffit plus de diagnostiquer la présence du DAFK, mais il est aussi possible de catégoriser le type d'anomalie du métabolisme du glucose en plusieurs classes.

Selon de récentes études, la glycémie devrait même être vérifiée quatre fois après l'ingestion du bolus de glucose par intervalles de 30 minutes pour pouvoir mieux observer les différentes variations glycémiques (30, 61, 62). La glycémie aléatoire est aussi utilisée pour le dépistage, mais s'avère moins précise puisque les patients avec FK ingèrent souvent une grande quantité de glucides par repas (54). Plus rare est l'utilisation de la concentration sérique d'hémoglobine glyquée (HbA1C) puisqu'elle a été prouvée moins précise (62). En effet, la régénération accrue de l'hémoglobine due à l'état inflammatoire chronique chez la population FK pourrait expliquer les niveaux HbA1c bas (30). Selon une étude prospective effectuée sur une durée de cinq ans sur 191 enfants avec FK d'origine danoise au moment du diagnostic DAFK, seulement 16% des DAFK avaient des HbA1c élevées (63). Ainsi, des résultats d'HbA1c normaux n'excluent pas la présence de cette comorbidité, tandis que des résultats élevés prouveraient la présence de la maladie(30, 58)

Plusieurs questions subsistent quant à l'outil de dépistage à utiliser. Récemment, le dispositif de surveillance continue de la glycémie semble être l'outil le plus prometteur et précis pour détecter les anomalies glycémiques des patients souffrant de FK (50, 51). Le dispositif de surveillance continue est un appareil mesurant les niveaux de glucose sous-cutané du liquide interstitiel. Les mesures étant prises à chaque 5 minutes, il est possible d'avoir un portrait plus détaillé des fluctuations glycémiques (50, 51). Ces méthodes de dépistage sont bien connues, mais encore peu utilisées par les professionnels de la santé. Il est même suggéré qu'une combinaison de signes cliniques, telles la présence de symptômes d'hyperglycémie, des glycémies aléatoires >11 mmol/L, des niveaux sanguins d'HbA1c > 6.1% et une perte de poids involontaire et inexplicée de >5% dans les derniers trois mois, pourrait aussi être appropriée et sensible pour le dépistage du DAFK (64).

1.1.6.3. Complications liées au DAFK

Tel que mentionné précédemment, le DAFK se différencie des autres types de diabète par sa physiopathologie et sa façon de progresser. Pour ces raisons, les complications associées au DAFK ne sont pas les mêmes que celles associées au diabète de type 1 ni au diabète de type 2. Les complications microvasculaires telles la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie sont les plus communes au DAFK (65). Jusqu'à présent, aucune étude n'a pu toutefois démontrer la présence de complications macrovasculaires liées au DAFK (51, 54). Par contre, certains chercheurs pensent qu'avec le vieillissement de la population DAFK, les complications macrovasculaires pourraient éventuellement se développer. Cette hypothèse serait d'autant plus justifiée par le fait que plusieurs patients souffrant du DAFK présentent un profil lipidique anormal (51, 54).

1.1.6.4. Traitement du DAFK

Contrairement au traitement du diabète de type 1 et 2, il n'est pas recommandé d'imposer de restriction énergétique pour traiter le DAFK (66). Ainsi, ceux souffrant de DAFK suivent le plan nutritionnel normalement recommandé aux personnes atteintes de FK (haute teneur en énergie, protéines, lipides et sodium). La consommation de breuvages sucrés n'est toutefois pas recommandée. Présentement, la thérapie à l'insuline est le seul traitement médical recommandé pour contrôler le DAFK. Des études ont démontré une stabilisation des fonctions pulmonaires ainsi qu'une amélioration du statut nutritionnel chez les DAFK grâce à l'insulinothérapie. La prise d'agents anti-hyperglycémiantes oraux n'est toujours pas recommandée pour le traitement du DAFK puisque son efficacité n'a pu être démontrée (45, 58, 67, 68).

Le lien entre l'état nutritionnel et la survie des personnes atteintes de FK est bien établi. Connaissant les effets anaboliques de l'insuline et ses effets positifs sur le maintien d'un état nutritionnel optimal, une dose sécuritaire d'insuline est prescrite. Généralement, une plus faible quantité d'insuline est requise lorsque l'état de santé du patient est stable, en raison de la sécrétion d'insuline endogène toujours présente et d'une diminution des niveaux de glucagon. Dans ces circonstances, entre 0,5 et 0,8 unité d'insuline est requise par kilogramme de poids

corporel. Par contre, les besoins en insuline peuvent quadrupler lors de période de stress important ou de surinfection pulmonaire (57, 69).

Le schéma insulinique est individualisé selon le mode de vie de chaque individu et dépend du niveau de tolérance au glucose. Dans le cas où il y a DAFK avec hyperglycémie à jeun, le traitement à l'insuline peut être administré par multi-injections ou par le schéma dit basal-bolus avec une pompe à insuline. Lors de multi-injections, des insulines à action lente et rapide sont nécessaires. La maîtrise du décompte des glucides est aussi importante afin d'ajuster les bolus d'insuline à prendre selon les repas et/ou collations. Pour ce qui est de ceux qui souffrent de DAFK sans hyperglycémie à jeun, l'administration de bolus d'insuline à action rapide avant les repas et/ou collations est requise. Dans le cas où l'enfant ne consommerait pas une grande quantité de glucides au cours de la journée, une simple dose d'insuline basale à action lente pourrait être suffisante (57).

Selon les lignes directrices de 2018 de l'ISPAD, l'effet bénéfique du traitement à l'insuline lors des stades moins avancés d'anomalie du métabolisme du glucose n'est toujours pas prouvé. Quelques études non-contrôlées affirment que le traitement à l'insuline pourrait être bénéfique pour la population FK souffrant d'IGT, mais plus d'études d'envergure sont nécessaires. Ce sujet est d'ailleurs considéré comme une question de recherche prioritaire dans le domaine du prédiabète observé chez les patients avec FK (30).

1.1.6.5. Marqueurs cliniques des anomalies du métabolisme du glucose en FK

Chez la population FK, plusieurs signes cliniques de nature métabolique, nutritionnelle, pulmonaire et anthropométrique sont évalués de routine puisque la condition hypermétabolique et pro-inflammatoire de même que la présence de malabsorption chez ces patients rend nécessaire un suivi rigoureux.

1.1.6.5.1. Marqueurs de nature pulmonaire et anthropométrique

La fonction pulmonaire est habituellement évaluée à l'aide des données de la ventilation expiratoire maximale par seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF) obtenues par spirométrie. Les données anthropométriques telles la taille, le poids et l'indice de masse corporelle (IMC) informent quant à elles sur le statut nutritionnel (70).

Chez la population FK, la fonction pulmonaire décline avec l'âge (71). Pour la population pédiatrique atteinte de FK, on constate une diminution annuelle moyenne du VEMS se situant entre 1,8% et 2,2% (72, 73). Concernant les données anthropométriques, selon le rapport de données 2017 de Fibrose Kystique Canada, 61,0% des enfants avec FK âgés de moins de 2 ans et 76,7% de ceux âgés entre 2 et 17 ans avaient un poids adéquat (entre le 13^e et le 84^e percentiles d'IMC) (71).

En présence d'une anomalie du métabolisme du glucose chez les individus avec FK, il y a détérioration de ces signes cliniques. La déficience insulinique et l'influence de l'hyperglycémie sur l'inflammation et les infections expliqueraient ces observations (47). L'insuline est reconnue comme une hormone anabolique puisqu'elle stimule la synthèse protéique et la lipogénèse (50). En présence d'une déficience insulinique, l'état catabolique, et particulièrement le catabolisme des protéines, engendre donc une détérioration des marqueurs cliniques anthropométrique et pulmonaire (74). L'hyperglycémie créant un environnement propice à la colonisation bactérienne au niveau du liquide de surface des voies respiratoires et menant aux infections pulmonaires pourrait aussi expliquer la diminution des fonctions respiratoires (75, 76). La réduction de l'élasticité des poumons créée par l'hyperglycémie chronique et les dommages microvasculaires des capillaires des poumons sont également postulés comme des mécanismes contribuant à la détérioration des fonctions pulmonaires en présence de diabète (50). Finalement, l'inflammation chronique, en augmentant la dépense énergétique basale, contribue aussi à la détérioration des paramètres anthropométriques.

Chez les adultes, la détérioration inexplicée de la fonction pulmonaire et du statut nutritionnel de 2 à 6 ans avant la survenue du DAFK sont des signes annonciateurs de cette comorbidité (48, 77, 78). Dans une étude rétrospective incluant 448 patients atteints de FK, une détérioration du score clinique développé par le *National Institute of Health (NIH)*, un outil

auparavant très utilisé en FK, survenait 2 ans avant l'apparition du DAFK chez les patients insulino-dépendants (77). Dans le même ordre d'idée, Lanng et al. (n=76) observaient une diminution des fonctions pulmonaires et du poids chez ceux ayant développé le DAFK jusqu'à quatre ans avant le diagnostic officiel (78). Dans cette étude cas-contrôle (FK avec vs. sans DAFK), les patients étaient suivis en clinique externe pendant une période de six ans où les mesures du poids, de la taille, des CVF et VEMS étaient prises. Les premiers signes de détérioration du CVF, VEMS et du poids apparaissaient respectivement 1¼, 3 et 4 ans avant le développement du DAFK. Plus récemment, dans une étude transversale effectuée en Europe, les données de 7556 patients atteints de FK ont été colligées pour observer les paramètres de fonction pulmonaire (VEMS et CVF) et le statut nutritionnel (IMC et poids pour l'âge) en lien avec le DAFK (79). Indépendamment de l'âge, le VEMS était nettement inférieur dans le groupe souffrant de diabète (72% chez les non-diabétiques vs. 52% pour le groupe DAFK). La CVF était aussi inférieure dans le groupe souffrant de DAFK. Pour ce qui est de l'IMC, on observait une diminution dans le groupe souffrant de DAFK seulement à partir de l'âge de 15 ans. À ce jour, il existe très peu d'études rétrospectives ayant permis d'observer l'évolution des signes cliniques sur une longue période précédant la survenue du DAFK.

Quelques chercheurs ont documenté les fonctions pulmonaires et les paramètres anthropométriques chez les individus avec FK souffrant d'IGT (FK-IGT). Lavie et al. ont observé une diminution du VEMS et du score Z pour l'IMC chez les patients FK-IGT comparativement au groupe FK-NGT. Dans cette étude rétrospective incluant 55 patients FK, 69% était NGT, 24% IGT et 7% DAFK. Le groupe FK-IGT ont obtenu des valeurs de VEMS ainsi que des scores Z pour l'IMC statistiquement inférieurs au groupe FK-NGT (57 ± 19 vs. $74\pm 21\%$, $p<0,01$ et $-1,1\pm 0,8$ vs. $0,1\pm 1,1$, $p=0,001$) (80). Dans une étude prospective d'une durée de quatre ans, 152 patients étaient suivis pour observer les tendances de l'évolution de leur fonction pulmonaire, du poids et de la taille précédant le diagnostic de l'IGT et de DAFK sans hyperglycémie à jeun (74). Un déclin du pourcentage des VEMS à un taux respectif de -1,36/année et -2,44/année a été observé dans le groupe FK-IGT et DAFK respectivement. Toutefois, aucun changement significatif de l'IMC n'a été noté.

Pour ce qui est des individus avec FK ayant un statut glycémique indéterminé (FK-INDET), un groupe de chercheurs montréalais a conclu, suite à une étude transversale incluant

252 patients atteints de FK, que les fonctions pulmonaires des adultes FK-INDET étaient comparables à celles des DAFK nouvellement diagnostiqués. En effet, la valeur moyenne du VEMS du groupe FK-INDET était de $66,6 \pm 21,2$ % comparativement au groupe DAFK qui présentait un pourcentage de VEMS de $67,6 \pm 22,7$ % (81). Il existe très peu d'études qui se sont attardées à l'investigation des signes cliniques liés à la survenue des stades moins avancés des anomalies du métabolisme du glucose en FK.

Chez les enfants, quelques études ont documenté que le ralentissement de la vitesse de croissance, la perte de poids et le déclin de la fonction pulmonaire étaient associés au développement du DAFK. Dans une étude rétrospective effectuée auprès de 34 enfants avec FK, les chercheurs ont conclu qu'il y avait une diminution des fonctions pulmonaires et un ralentissement de la vitesse de croissance 2 ans avant le diagnostic du DAFK (82). En effet, les enfants ayant reçu le diagnostic du DAFK avaient une vitesse de croissance moyenne de 3,4 cm/année comparativement à 4,4 cm/année dans le groupe contrôle composé d'enfants avec FK sans DAFK. Par contre, les scores Z pour le poids et la taille étaient les mêmes dans les deux groupes. Pour ce qui est des fonctions pulmonaires, le VEMS était réduit chez ceux avec le DAFK tandis que la CVF n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes (82). Dans l'étude transversale effectuée en Europe citée précédemment, les chercheurs n'ont pas remarqué de différences significatives entre l'IMC des enfants de 10 ans et moins avec et sans DAFK (48). Par contre, pour les valeurs du VEMS et de CVF, la diminution la plus importante de ces marqueurs était observée chez les adolescents âgés entre 15 et 19 ans. Plus récemment, dans une étude incluant 32 enfants avec FK (16 DAFK et 16 NGT), en plus d'une diminution des fonctions pulmonaires remarquée 1 an avant l'apparition du DAFK, les chercheurs ont observé une diminution du score Z pour le poids et la taille au moins 8 ans avant le diagnostic (75).

À la lumière de ces études, une diminution des paramètres anthropométriques et une détérioration de la fonction pulmonaire semblent survenir avant l'apparition du DAFK chez les enfants. Par contre, les résultats sont plus convaincants pour la population adulte que pour la population pédiatrique. Bien qu'il existe quelques études ayant observé ces signes cliniques chez les enfants avec FK, les conclusions que nous pouvons en tirer demeurent limitées. Jusqu'à présent, les études pédiatriques évaluant ces variables incluaient des échantillons de petite taille (n=32-34) et se déroulaient sur une période de temps limitée. Toutefois, il n'est pas exclu

que la détérioration clinique pourrait aussi jouer un rôle dans le développement et l'apparition du diabète. En effet, il n'est pas rare que les cas de DAFK soient diagnostiqués suite à une hospitalisation pour surinfection pulmonaire quoique cet état de surinfection puisse aussi résulter des effets sous-jacents d'un DAFK qui n'a pas encore été diagnostiqué.

1.1.6.5.2. Marqueurs nutritionnels

L'insuffisance pancréatique exocrine étant très présente chez ceux atteints de FK, ils sont à risque de souffrir de déficiences en vitamines liposolubles. Ainsi, des suivis de routine des niveaux sanguins de rétinol (vitamine A), d'alpha-tocophérol (vitamine E) et de 25-hydroxyvitamine D (vitamine D) sont nécessaires.(83).

Il est connu que le stress oxydatif est à l'origine de plusieurs maladies chroniques dont le diabète. Il est postulé que l'état inflammatoire chronique présent chez les individus avec FK favoriserait la survenue et le maintien du stress oxydatif (84). Or, comme les vitamines liposolubles sont reconnues pour leurs propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes, une carence en ces vitamines pourrait contribuer au stress oxydatif et au développement du DAFK (85). Ainsi, les concentrations sériques des vitamines liposolubles A, E et D pourraient être associées à la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose.

Dans leur revue de la littérature, N'Timbane et al. ont décrit, de manière détaillée, le rôle du stress oxydatif dans le développement du DAFK. Ils postulent que l'augmentation du stress oxydatif induirait des dommages aux cellules bêta, ce qui diminuerait la sécrétion de l'insuline et contribuerait au développement du DAFK (84). Le stress oxydatif contribuerait aussi à augmenter la résistance à l'insuline via l'activation de certaines voies de signalisation (84). Ainsi, un meilleur contrôle de l'état inflammatoire, entre autres par la prise d'antioxydants (par exemple: l'alpha-tocophérol), pourrait être considéré comme une approche thérapeutique en FK afin de diminuer le stress oxydatif et prévenir la survenue du DAFK (84).

Une étude faite chez la population pédiatrique FK âgée entre 10 et 18 ans (n=31) a déterminé un lien direct entre les niveaux de glucose sanguin et le stress oxydatif (mesuré par les taux sériques du 4-hydroxynonanal (4-HNE), un marqueur du stress oxydatif). En effet, les

concentrations de 4-HNE étaient 109% plus élevées dans le groupe souffrant du DAFK par rapport aux enfants NGT. Ces niveaux étaient aussi diminués de 88% pour le groupe passant de IGT à NGT suite à un suivi nutritionnel comprenant des recommandations pour éviter les boissons sucrées et les aliments à haut indice glycémique. Toutefois, les niveaux de 4-HNE augmentaient de 94% chez les IGT développant le DAFK malgré le suivi nutritionnel (85). Les auteurs ont conclu qu'une détérioration du statut glycémique amplifiait le stress oxydatif dans cette cohorte d'enfants avec FK.

À ce jour, aucune étude n'a évalué le rôle de la vitamine A dans la survenue du DAFK ou de toute autre anomalie du métabolisme du glucose dans un contexte de FK. Par contre, son implication dans le développement du diabète de type 1 et 2 est reconnue. En effet, une carence en vitamine A serait associée à l'hyperglycémie et la destruction des cellules bêta (86).

Considérant ses propriétés anti-inflammatoires et son rôle dans le développement des autres types de diabète, il est juste de croire que la vitamine A pourrait aider à contrer le déséquilibre entre les phénomènes pro et anti-inflammatoires présents chez les personnes atteintes de DAFK (87). Reconnaisant l'importance de ses propriétés antioxydantes pour l'intégrité des cellules épithéliales et la protection des voies respiratoires, certains chercheurs ont avancé l'hypothèse qu'un niveau élevé de rétinol sérique pourrait préserver les fonctions respiratoires des patients avec FK (88-90). Dans le même ordre d'idée, Woestenenk et al. ont voulu tester les effets protecteurs d'un supplément de vitamine A sur les fonctions respiratoires d'enfants avec FK sur une période de sept ans (91). Contrairement aux résultats obtenus dans les études à court terme, ces auteurs n'ont pas trouvé d'effet protecteur de l'augmentation du taux sérique élevé en vitamine A sur les fonctions pulmonaires des patients avec FK. Ainsi, le rôle de la vitamine A pour la protection des fonctions pulmonaires, et notamment lors de leur déclin précédant la survenue du DAFK, nécessiterait davantage d'investigations.

De plus en plus de recherches sont effectuées sur le rôle de la vitamine D dans la physiopathologie du diabète. Il est postulé qu'un lien existe entre le diabète de type 2 et une déficience en vitamine D puisque cette dernière augmenterait la résistance à l'insuline et provoquerait la dysfonction des cellules bêta (92). Sachant que le DAFK est différent du diabète de type 2, une équipe de chercheurs scandinaves a voulu examiner l'association entre la déficience en vitamine D et le DAFK dans une étude observationnelle comprenant 898 patients

atteints de FK. Ceux-ci ont conclu que des taux sériques de 25- hydroxyvitamine D en deçà de 30 nmol/L (la recommandation pour la population générale est de 50 nmol/L) étaient associés à la présence du DAFK chez les enfants, mais pas chez les adultes avec FK (93, 94). Selon ces auteurs, les enfants avec FK auraient une meilleure sensibilité à l'insuline et une capacité de sécrétion d'insuline préservée comparativement aux adultes avec FK. De plus, l'état inflammatoire plus modéré des enfants les rendrait plus propices à réagir aux propriétés hypoglycémiantes de la vitamine D.

Un autre groupe de chercheurs a voulu reproduire ces résultats dans une cohorte de 172 adultes avec FK en évaluant la relation entre les concentrations sériques de vitamine D et le niveau de tolérance au glucose. Aucune association n'a été observée chez les adultes avec FK, peu importe le niveau de tolérance au glucose (95). Les auteurs expliquent cette discordance de résultats entre leur étude et celle de Picinkova et al. (93) par des différences méthodologiques (diagnostic du DAFK par HGOP vs. par la glycémie à jeun et HbA1c, faible nombre de DAFK de la population étudiée).

À la lumière de ces études, il est plausible de croire que les taux sériques de ces vitamines liposolubles pourraient être influencés par la venue du DAFK chez les enfants et ainsi être un potentiel indicateur à surveiller. Par contre, aucune étude longitudinale n'a considéré l'association entre les taux sériques des vitamines E, A et D chez les enfants avec FK et la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose.

1.1.6.5.3. Marqueurs liés au statut glycémique

Les marqueurs cliniques en lien avec le statut glycémique sont ceux les plus couramment mesurés pour le dépistage du diabète soit l'insulinémie, la glycémie et l'HbA1c. Comme l'insulinémie est moins fréquemment mesurée, la glycémie sert souvent d'indicateur à un niveau anormal de sécrétion d'insuline. L'HbA1c, quant à elle, est une valeur exprimée en pourcentage et est représentative de la moyenne des glycémies lors des deux à trois derniers mois (50).

La corrélation entre l'HbA1c et le développement et le contrôle du diabète de type 1 et 2 est bien connue pour la population adulte (96). Par contre, l'utilisation de ce marqueur pour le

dépistage du DAFK de même que sa sensibilité est un sujet encore controversé. Les experts affirment que l'HbA1c est moins appropriée à la population FK étant donné que le DAFK est une condition bien différente du diabète de type 1 et 2 (50, 54, 59). En effet, l'HbA1c pourrait être inférieure à sa véritable valeur dû au renouvellement accru des globules rouges lié au statut pro-inflammatoire des patients avec FK (50, 54, 97). La supplémentation de vitamine E chez la population FK étant fréquente, l'ingestion d'une quantité élevée de vitamine E pourrait aussi diminuer la glycosylation en inhibant la formation des produits terminaux de la glycation et ainsi influencer la valeur d'HbA1c mesurée (98).

Plusieurs études récentes ayant comparé l'HbA1c au test d'HGOP chez les adultes avec FK viennent confirmer l'insensibilité de ce marqueur pour le dépistage du DAFK (99, 100). Dans une étude, Burgess et al. ont analysé la sensibilité et la spécificité de l'HbA1c pour le dépistage du DAFK en utilisant, pour référence, les critères diagnostiques du diabète selon l'Organisation Mondiale de la Santé. L'HbA1c a obtenu un niveau de sensibilité de 93,8%, mais un niveau de spécificité de 53,0%. Ce groupe de chercheurs a donc proposé de diminuer le seuil de référence de l'HbA1c à 5,8% pour augmenter son efficacité pour le dépistage du DAFK auprès de la population FK, mais ceci demeure hypothétique et désapprouvé par d'autres groupes de chercheurs (101-103).

Dans le même ordre d'idée, Godbout et al. ont voulu corréler les valeurs des glycémies plasmatiques moyennes à l'HbA1c chez les patients DAFK mais aucune relation n'a été trouvée (104). Dans leur étude incluant 13 sujets DAFK et 15 sujets souffrant de diabète de type 1, les participants devaient fournir 72 résultats de glycémies capillaires prises pendant trois mois. Après avoir calculé la glycémie moyenne de chaque participant, celle-ci était ensuite comparée à la valeur d'HbA1c mesurée lors du prélèvement sanguin fait à la fin de l'étude. Tandis que l'HbA1c corrélait avec la glycémie moyenne des sujets souffrant du diabète de type 1, cette corrélation n'était pas observée pour le groupe DAFK. Plus récemment, Chan et al. ont testé la relation entre les glycémies plasmatiques moyennes obtenues pendant sept jours à l'aide d'un dispositif de surveillance continue de la glycémie et les niveaux d'HbA1c (97). Dans cette population de 122 patients âgés entre 6 et 25 ans (93 FK), les auteurs ont trouvé une corrélation positive entre ces deux variables ($r=0,86$). Contrairement aux études précédentes, les valeurs d'HbA1c des patients avec FK ne seraient pas différentes de celles des individus atteints de

diabète de type 1 et 2. L'une des explications possibles à ces résultats divergents est la variabilité de la méthode de dosage de l'HbA1c utilisé dans les différentes études. Cette étude est la première à tester cette corrélation sur un grand nombre de patients avec FK et sur une aussi longue période. Un autre groupe de chercheurs ont obtenu des résultats semblables dans un projet pilote incluant 20 adultes avec FK (105). La glycémie moyenne était obtenue à l'aide d'un dispositif de surveillance continue et mesurée pendant 48 heures pour ensuite être comparée aux niveaux d'HbA1c. Une forte corrélation entre la glycémie moyenne et l'HbA1c a été observée ($r^2=0,888$, $p<0,0001$).

La plupart des études citées précédemment ont été effectuées chez les adultes avec FK. Dans une étude faite auprès de patients avec FK âgés de 10 ans et plus, aucune différence significative n'a été observée entre les valeurs d'HbA1c du groupe ayant obtenu plusieurs résultats de glycémie élevée (≥ 11 mmol/L) suite au test HGOP et ceux ayant obtenu une glycémie normale suite à ce test (106). Par contre, même si l'HbA1C n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes, les chercheurs ont tout de même noté des valeurs plus élevées dans le groupe IGT. Waugh et al. affirment que l'HbA1c pourrait potentiellement être un outil de dépistage pour les enfants avec FK, mais pas pour les adultes (19). Selon eux, l'anémie étant beaucoup moins prévalente chez les enfants avec FK, le renouvellement accru de globules rouges n'influencerait pas les valeurs d'HbA1c mesurées chez les enfants.

La plupart des études réalisées jusqu'à présent ne nous permettent pas d'apprécier les changements de l'HbA1c précédant la survenue d'une variation du statut glycémique. Un suivi longitudinal de l'HbA1c dès le diagnostic de la FK permettrait de mieux statuer sur l'association entre ce paramètre et la survenue d'un statut glycémique altéré.

Tel que mentionné précédemment, la pathophysiologie du DAFK est encore un sujet controversé, mais plusieurs affirment que ce type de diabète est d'abord provoqué par une diminution progressive de la fonction des cellules bêta en lien avec l'insuffisance pancréatique exocrine concomitante (51). Puisque ces cellules sont responsables de la sécrétion de l'insuline, il est juste de penser que l'un des signes cliniques résultant de cette anomalie des cellules bêta est une réduction du niveau sanguin d'insuline. Dans une étude comparant des enfants et des adolescents avec FK à un groupe contrôle non-FK ($n=73$), les chercheurs ont voulu déterminer la prévalence d'une anomalie du métabolisme du glucose en classant les participants selon les

différentes catégories d'anomalies suite au test de HGOP (107). Leur étude a permis de conclure que ceux souffrant de FK avaient des niveaux de sécrétion d'insuline significativement inférieurs au groupe contrôle, et ce, peu importe le niveau de tolérance au glucose (107). Dans le même ordre d'idées, Solomon et al. ont conclu que les anomalies du métabolisme du glucose étaient un phénomène généralisé chez les enfants avec FK et que même les enfants avec FK NGT présentent des anomalies du métabolisme du glucose difficiles à détecter cliniquement (108). En ce qui a trait à la glycémie à jeun, il est bien documenté que son augmentation n'est observable qu'à des stades avancés du développement d'une anomalie du métabolisme du glucose donc très peu considérée lors du diagnostic précoce du DAFK (50).

À la lumière des études recensées, les paramètres reflétant le statut glycémique semblent souvent anormaux chez l'ensemble des enfants avec FK et ne sont pas exclusivement observés que chez ceux souffrant d'une anomalie du métabolisme du glucose. Par contre, ces signes ne doivent pas être ignorés puisqu'une combinaison de ces paramètres avec des marqueurs cliniques d'autre nature (pulmonaires, nutritionnels et anthropométriques) pourrait être indicateur de la survenue du DAFK ou d'une anomalie du métabolisme du glucose chez les enfants avec FK.

2. Problématique, hypothèse et objectifs de recherche

2.1. Définition du problème

Une hausse croissante de l'espérance de vie des patients avec FK a été observée depuis 1950 (50). Par contre, celle-ci semble atteindre un plateau que certains associent à l'incapacité de reconnaître, de contrôler et de bien traiter le DAFK (50). Tel que mentionné précédemment, le DAFK est une comorbidité de la FK dont la prévalence croît avec l'âge et qui affecte grandement le taux de mortalité à l'âge adulte. Chez la population pédiatrique, la diminution des fonctions pulmonaires, la perte de poids et le ralentissement de la croissance sont des signes cliniques annonciateurs de la survenue du DAFK qui ont été documentés (75, 79, 82). Or, la faible taille échantillonnale des études menées sur le sujet et la courte période de temps étudiée représentent des limites importantes pour l'identification de déterminants liés à la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose en FK. De plus, très peu d'études, et particulièrement en pédiatrie, ont été faites en considérant de manière distincte les différentes catégories d'anomalies du métabolisme du glucose que sont les intolérants au glucose (IGT) et ceux ayant un statut glycémique indéterminé (INDET).

2.2. Hypothèse de recherche

Nous émettons l'hypothèse que certains paramètres cliniques de nature métabolique (HbA1c, glycémies et insulïnémies à jeun et 2h post-HGOP), nutritionnel (taux sériques de rétinol, d'alpha-tocophérol et de 25-hydroxyvitamine D), anthropométrique (poids, taille et IMC) et pulmonaires (VEMS et CVF) sont associés à la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose chez une cohorte pédiatrique atteinte de FK. Plus spécifiquement, nous anticipons que les enfants DAFK, IGT et INDET connaîtront un ralentissement de leur vitesse de croissance ou une perte de poids et/ou une détérioration de leur fonction pulmonaire et/ou de leur état nutritionnel et/ou de leur statut glycémique durant les années précédant le diagnostic de l'anomalie comparativement aux enfants qui auront maintenu un statut normoglycémique.

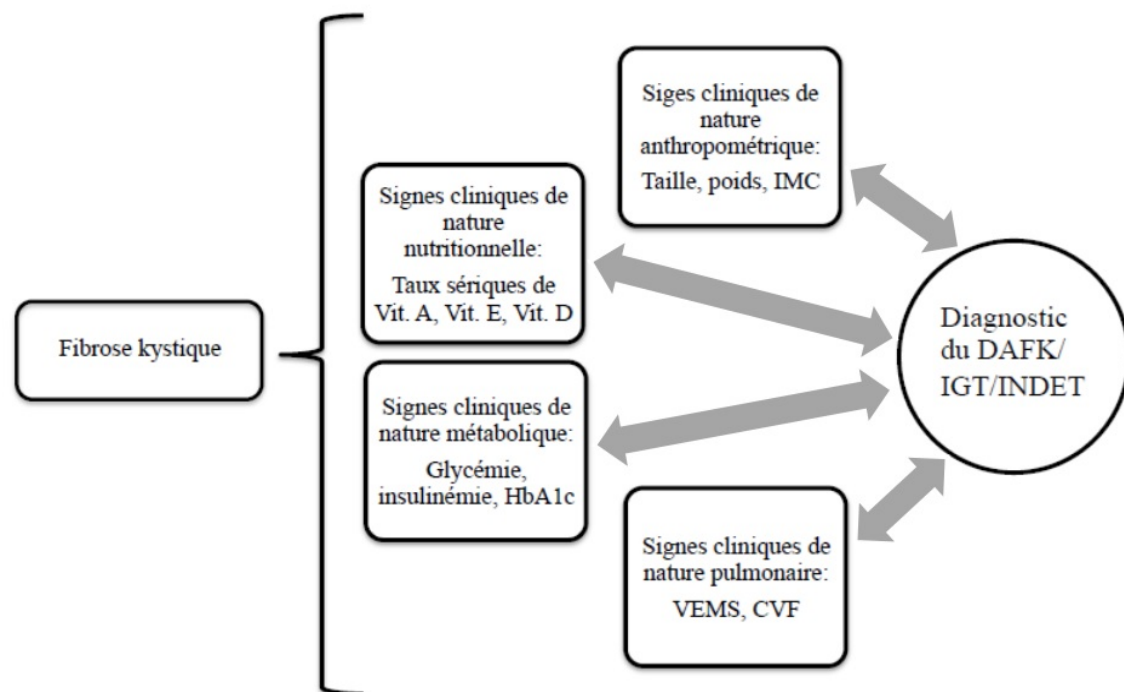
2.3. Objectifs

Afin de vérifier cette hypothèse de recherche, notre étude comporte deux objectifs :

(1) Documenter l'évolution longitudinale de certains paramètres cliniques de nature anthropométrique, pulmonaire, nutritionnelle et métabolique depuis le diagnostic initial de la FK jusqu'au diagnostic du DAFK, de l'IGT et de l'INDET dans une cohorte pédiatrique atteinte de FK.

(2) Identifier les paramètres cliniques associés à l'apparition du DAFK, de l'IGT et de l'INDET dans une cohorte pédiatrique atteinte de FK.

Figure 2. Cadre conceptuel de l'étude



3. Méthodologie

3.1. Devis de l'étude

Cette étude observationnelle repose sur une analyse rétrospective des dossiers médicaux informatisés et en format papier des patients de la Clinique de Fibrose Kystique du CHUSJ ayant subi un dépistage pour une anomalie du métabolisme du glucose entre le 1^{er} janvier 1983 et le 31 mai 2018 (n=281 patients). Des variables de nature anthropométrique, pulmonaire, nutritionnelle et métabolique ont été colligées pour permettre l'observation de leur évolution longitudinale dans le temps et pour évaluer la présence d'une association avec la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose (figure 2). Dans le cadre de cette étude, les variables d'intérêt ont été colligées depuis le diagnostic initial de la FK jusqu'au diagnostic d'une anomalie du métabolisme du glucose pour les groupes IGT/INDET/DAFK, indépendamment de l'âge auquel celle-ci survenait. Pour les candidats du groupe NGT, les données ont été colligées jusqu'au dernier suivi précédant le transfert au centre adulte.

3.2. Population étudiée

Notre échantillon est composé d'enfants ayant reçu un diagnostic de FK confirmé par un résultat positif au test de sudation (concentration sudorale de chlore >60 mmol/L) et ayant subi au moins un test de dépistage d'HGOP pour la présence du DAFK. Au total, 281 enfants avec FK ont été inclus dans cette étude. La période d'inclusion a été déterminée en considérant que le protocole de dépistage du DAFK à tous les enfants avec FK âgés de 10 ans et plus a été implanté en 1993 au CHUSJ. La période de collecte de données a donc débuté en 1983 afin d'inclure les patients qui avaient 10 ans au moment de l'implantation du nouveau protocole. Nous avons jugé moins pertinent d'étendre la période d'inclusion avant 1983 pour inclure les patients âgés de plus de 10 ans au moment de l'implantation du dépistage étant donné que le protocole était peu respecté lors des premières années suivant son implantation chez les plus âgés et que les données étaient majoritairement manquantes. Nous pouvons alors assumer que notre cohorte comprend des sujets dont les anomalies du métabolisme du glucose ont été détectées au début de leur développement.

3.2.1. Critères d'inclusion

Tous les patients suivis à la Clinique Fibrose Kystique du CHUSJ entre le 1^{er} janvier 1983 et le 31 mai 2018 ayant reçu un diagnostic confirmé de la FK, ayant fait au moins un test d'HGOP et dont les données anthropométriques, pulmonaires, nutritionnelles et métaboliques dans les années précédant le test HGOP étaient disponibles.

3.2.2. Critères d'exclusion

- Avoir subi une greffe pulmonaire ou hépatique lorsqu'ils étaient suivis au CHUSJ
- Suspicion d'être ou être atteint d'autres types de diabète (p. ex. Diabète de type 1)
- Souffrir d'autres maladies chroniques affectant l'état nutritionnel ou l'état de santé en général (p. ex. maladies gastro-intestinales autres que la FK, maladies cardiaques, cancer)
- Souffrir de maladies nécessitant une médication affectant le métabolisme du glucose (p. ex. prise de corticostéroïdes lors d'arthrite juvénile)

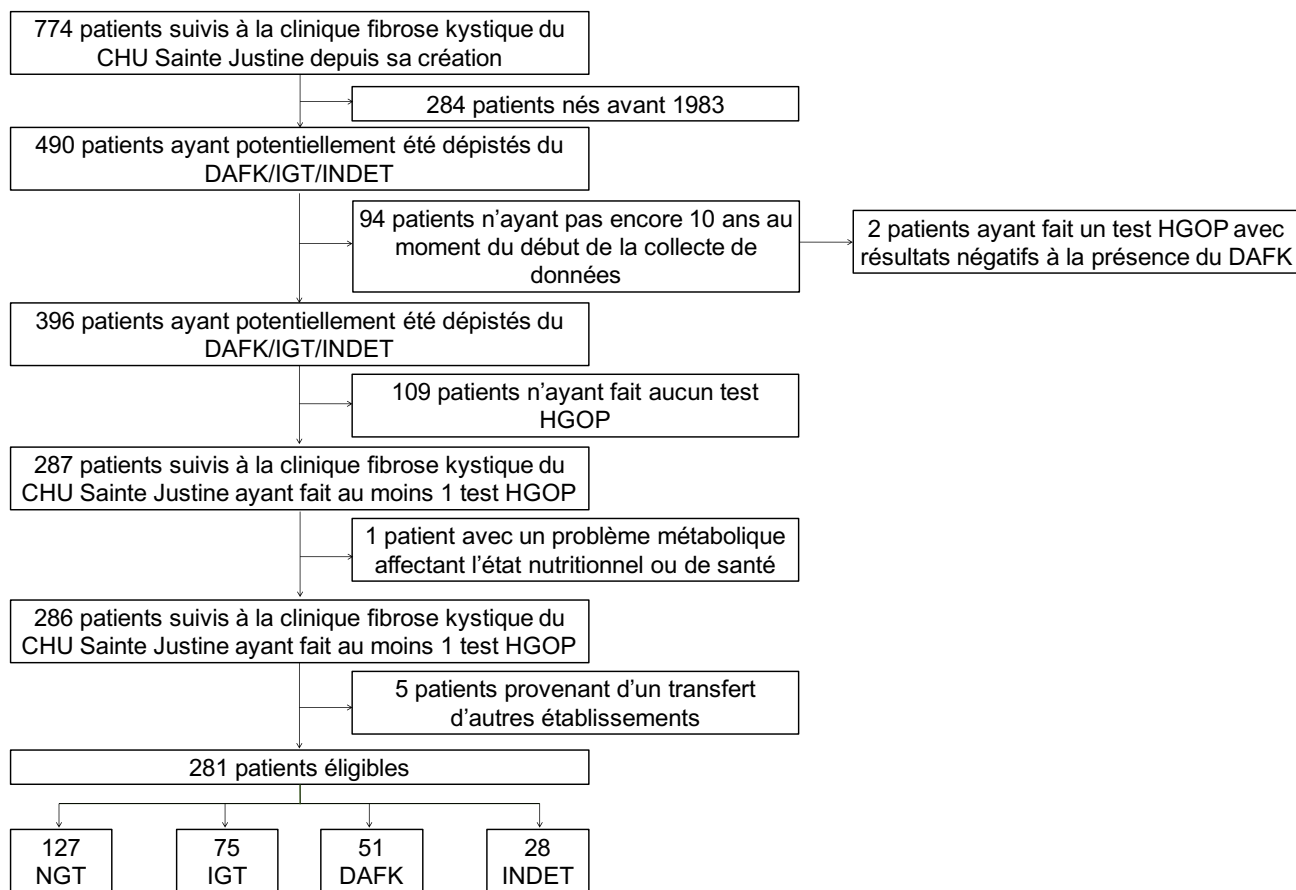
3.2.3. Taille de l'échantillon

Au total, au moment du début de la collecte de donnée en date du 31 mai 2018, 774 enfants avaient été suivis à la Clinique FK du CHUSJ depuis sa création. Parmi ceux-ci, 284 avaient plus de 10 ans au moment de l'instauration du protocole de dépistage pour le DAFK et ont donc été exclus. Parmi les 490 enfants restants, 94 n'avaient pas encore 10 ans au moment du début de la collecte de données et n'avaient pas subi de test d'HGOP à l'exception de deux enfants qui ont été soumis à un test d'HGOP avant l'âge de 10 ans suite à une suspicion de DAFK par le médecin (à 6 ans et 5 ans). Les résultats à ce test s'étant avérés négatifs, aucun autre test d'HGOP n'a été fait chez ces enfants qui n'avaient pas encore 10 ans au moment du début de la collecte de données. Ceux-ci n'ont pas été inclus dans l'étude puisqu'ils ne sont pas représentatifs de la population d'enfants atteints de FK qui subissent leur premier test d'HGOP à 10 ans. Parmi les 396 enfants éligibles à être dépistés pour le DAFK, 109 n'avaient pas encore été soumis au test d'HGOP. Il restait donc 287 enfants, âgés d'au moins 10 ans et ayant fait au

moins un test HGOP. Nous avons exclu un seul patient qui présentait une condition pouvant influencer l'état nutritionnel et la santé générale (coarctation de l'aorte) et ceux provenant d'un transfert d'autres établissements où les données disponibles étaient trop limitées (n=5). Nous avons finalement pu inclure 281 enfants au total dans notre échantillon (figure 3).

Plusieurs éléments ont rendu difficile la documentation complète des valeurs des patients. Ainsi, les données ayant été recueillies après l'initiation d'un traitement à l'Orkambi™ chez quelques patients ont été éliminées. Les données manquantes pouvaient aussi être liées aux circonstances suivantes : un patient ne se présentant pas à ses rendez-vous annuels pour les prélèvements sanguins, un patient ayant eu des hospitalisations multiples n'ayant pas subi de prélèvements sanguins en état de stabilité clinique ou des transferts de différents centres dont le dossier complet n'était pas disponible. En ce qui a trait aux tests d'HGOP, ceux-ci peuvent être laborieux et difficiles à compléter pour certains patients, ainsi quelques données n'ont pu être colligées étant donné un test incomplet (p. ex. incapacité de l'enfant à ingérer la totalité du bolus de glucose, vomissement suite à l'ingestion). Des erreurs de manipulations des échantillons par le laboratoire ou des quantités insuffisantes de prélèvements sanguins peuvent aussi expliquer les données manquantes.

Figure 3. Organigramme de la population à l'étude



3.2.4. Catégories d'anomalie du métabolisme du glucose

Les critères de classification des anomalies du métabolisme du glucose sont basés sur les pratiques cliniques du CHUSJ. Les participants ont été classés selon quatre catégories de tolérance au glucose suivant le test d'HGOP soit les normoglycémiques (NGT), les intolérants au glucose (IGT), ceux souffrant de diabète associé à la fibrose kystique (DAFK) et ceux dont le statut glycémique est indéterminé (INDET). Dans le cadre de cette étude et considérant le nombre limité de participants dans ces catégories, nous avons décidé de ne pas sous-catégoriser ceux souffrant de DAFK avec ou sans hyperglycémie à jeun (5 DAFK avec hyperglycémie à

jeun et 46 DAFK sans hyperglycémie à jeun). Nous n'avons pas non plus fait une catégorie distincte pour les anomalies de la glycémie à jeun entre 6,1 mmol/L et 7 mmol/L. Tel que mentionné précédemment, la plupart des enfants avec FK ont une glycémie plus élevée que la normale. Ainsi, au CHUSJ, les enfants atteints de FK avec une glycémie à jeun entre 6,1 mmol/L et 7 mmol/L et des résultats normaux pour les glycémies 2h post-HGOP ne sont pas suivis pour des glycémies anormales et sont considérés NGT. Voici les critères qui ont été utilisés pour catégoriser le niveau de tolérance au glucose des participants :

NGT

- Les patients dont la glycémie à jeun est <7 mmol/L et la glycémie 2h post-HGOP $<7,8$ mmol/L.

IGT

- Les patients dont la glycémie à jeun est <7 mmol/L et la glycémie 2h post-HGOP se situe entre 7,8 mmol/L et 11,1 mmol/L.

DAFK

- Les patients ayant obtenu des résultats de glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/l ou 2h post-HGOP $\geq 11,1$ mmol/L lors de deux tests d'HGOP consécutifs.
- Si les patients ont obtenu des résultats de glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/l ou 2h post-HGOP $\geq 11,1$ mmol/L lors d'un seul test d'HGOP, le diagnostic DAFK devait avoir été confirmé par un médecin spécialiste.
- Les patients ayant obtenu des valeurs de glycémies aléatoires et/ou des valeurs d'HbA1c très élevées (>12 mmol/L et $>10\%$) à plusieurs répétitions par la suite desquelles un médecin spécialiste a posé le diagnostic DAFK sans nécessiter de confirmation par un test d'HGOP.

INDET

- Les patients ayant obtenu des résultats de glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/l ou 2h post-HGOP $\geq 11,1$ mmol/L lors d'un seul test d'HGOP. Les glycémies se sont ensuite normalisées lors du test d'HGOP de confirmation.
- Les patients ayant obtenu des résultats de glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/l ou 2h post-HGOP $\geq 11,1$ mmol/L lors d'un seul test. Le diagnostic DAFK n'a pas été confirmé par un médecin spécialiste.

Il est à noter que dans le cadre de cette étude, nous avons utilisé des critères différents de ceux proposés dans la littérature pour définir la catégorie INDET. Les glycémies lors du test d'HGOP n'étant mesurées qu'à jeun et deux heures suivant l'ingestion du bolus, nous n'avions pas les glycémies requises pour utiliser les critères de classification proposés dans le document de consensus (1h post-HGOP) (59).

3.3. Collecte de données

La collecte de données s'est faite à partir des dossiers médicaux en format papier ainsi que des dossiers électroniques existant dans le logiciel *Chartmaxx*, *SoftLab* et *Fibrose Kystique*. La base de données a été créée à l'aide du logiciel statistique *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

Les variables colligées sont de nature anthropométrique, pulmonaire, nutritionnelle et métabolique. Afin de pouvoir observer l'évolution longitudinale des différentes variables, les données ont été colligées annuellement selon l'âge de l'enfant (une valeur par âge pour chaque variable) et ce, à partir de l'âge du diagnostic de la FK. Nous nous sommes assurées d'uniformiser la date des données colligées en priorisant les mesures ayant été faites lors d'une même visite. Dans les cas où plusieurs valeurs étaient disponibles pour le même âge (p.ex. en raison d'une visite de suivi ayant eu lieu près de l'anniversaire de l'enfant et d'une autre ayant eu lieu tout juste avant le prochain anniversaire), les valeurs étaient redistribuées à l'âge se rapprochant le plus de la date d'anniversaire du patient. Cette approche nous a permis d'optimiser le nombre de données colligées et d'éviter d'avoir trop de données manquantes. Nous considérons qu'il est justifié de se baser sur l'âge au moment du suivi plutôt que de respecter la période du suivi annuel suivant le diagnostic de la FK. De cette manière, lorsqu'il est venu le temps de comparer les différents groupes, nous avons des enfants qui se trouvaient à un stade de développement comparable.

Les résultats colligés ont été obtenus lors des bilans sanguins effectués annuellement, des tests de fonction pulmonaire et des mesures anthropométriques effectués par les différents professionnels de la santé de l'équipe du CHUSJ. Ces données pouvaient avoir été obtenues lors

d'une visite en clinique externe, lors d'une hospitalisation électorive ou lors d'une hospitalisation dont la raison d'admission n'est pas directement reliée à la FK. Les données disponibles lors d'hospitalisation dont les raisons d'admission étaient liées à la FK (surinfections pulmonaires, pneumonies ou hémoptysies massives) n'ont pas été retenues puisqu'elles ne reflétaient pas un état de stabilité clinique.

3.3.1. Caractéristiques des patients

L'âge, le sexe, la classification de la mutation génétique liée au diagnostic de la FK (homozygote ou hétérozygote pour la mutation $\Delta F508$ ou ne portant pas la mutation $\Delta F508$), le statut pancréatique exocrin (suffisant ou insuffisant), la durée depuis le diagnostic de la FK au moment de l'anomalie du métabolisme du glucose (ans), l'âge au moment du diagnostic IGT/DAFK/INDET ainsi que l'âge au moment du diagnostic de la FK (diagnostic de la FK fait avant ou après 1 an) ont été colligés.

3.3.2. Données anthropométriques

3.3.2.1. Taille et score Z pour la taille

Les mesures de la taille, prises à l'aide d'une toise graduée en centimètres, ont été colligées à partir du diagnostic de la FK jusqu'au dernier suivi retenu. Plusieurs valeurs de la taille étaient disponibles, mais par souci d'uniformisation, seulement les valeurs obtenues en date du bilan sanguin annuel ou se rapprochant le plus de celui-ci ont été colligées. Les valeurs de la taille ont été utilisées pour calculer le score Z pour la taille.

3.3.2.2. Poids et score Z pour le poids

Tout comme les mesures de la taille, les poids ont été colligés à partir du moment du diagnostic de la FK jusqu'au dernier suivi retenu. Les valeurs de poids colligées ont été prises au même moment que le bilan sanguin annuel. La balance électronique est l'instrument de

mesure de poids utilisé depuis 1996 alors qu'auparavant la balance coulissante était utilisée. Les valeurs du poids ont été utilisées pour calculer le score Z pour le poids. Le poids et la taille ont servi au calcul de l'IMC.

Le calcul des scores Z de la taille et du poids a été fait en utilisant les valeurs de référence proposées par le Centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) sur le site web suivant : https://apps.cpeg-gcep.net/quickZ_CDC/. Selon le CDC, les valeurs de référence de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sont utilisées pour les enfants de 0-2 ans et celles du CDC sont utilisées pour les enfants de 2 ans et plus (109).

3.3.3. Données pulmonaires

3.3.3.1. VEMS et CVF

Le VEMS et la CVF sont mesurés au laboratoire de fonction pulmonaire du CHUSJ trimestriellement lors des visites en clinique externe. En cas d'hospitalisation, il est possible que l'enfant soit soumis aux tests de fonction pulmonaire plusieurs fois lors d'une même hospitalisation. Ces tests de fonction pulmonaire sont faits chez les enfants avec FK à partir de l'âge de 4 ans pour la plupart puisque c'est à partir de cet âge que la majorité des enfants peuvent le réaliser. Quelques patients ont été en mesure de compléter le test de spirométrie à l'âge de 3 ans (n=25). Encore une fois, pour uniformiser la collecte de données, les valeurs de fonction pulmonaire incluses dans cette étude proviennent des tests réalisés dans un contexte de stabilité clinique au moment le plus rapproché de la date du bilan sanguin annuel. Au laboratoire de fonction pulmonaire, au moment du bilan respiratoire, trois données de VEMS et CVF sont recueillies. Une moyenne de ces trois valeurs est calculée et est rendue disponible dans un rapport. Les enfants sont aussi soumis à un second test après l'utilisation du salbutamol, un bronchodilatateur. Dans le cadre de cette étude, seules les valeurs générées sans l'utilisation du bronchodilatateur ont été colligées. Nous considérons que cette valeur est plus représentative de l'état pulmonaire des enfants étant donné que l'efficacité et la technique d'administration du bronchodilatateur pourraient influencer les résultats obtenus lors du test.

Les valeurs de fonction pulmonaire ont été colligées en valeur absolue, c'est-à-dire en litres. Il existe plusieurs formules de conversion des valeurs pulmonaires en litres à une valeur relative (pourcentage) qui tiennent compte de différentes caractéristiques de l'enfant (110). Au CHUSJ, depuis 1983, les formules de conversion en pourcentage de plusieurs sources ont été utilisées lors des tests de spirométrie. En date du 31 janvier 2018, l'algorithme de Stanojevic et al. utilisant les valeurs de référence du *Global Lung Initiative 2012* était celui utilisé au laboratoire pulmonaire du CHUSJ (110, 111). Cet algorithme prend en considération, la taille, l'âge, le sexe et l'ethnicité des enfants. Dans notre étude, pour nous assurer de l'uniformisation des valeurs de VEMS et de CVF en pourcentage, nous avons colligé les données pulmonaires en litres pour ensuite les convertir en pourcentage à l'aide de l'algorithme de Stanojevic et al. et ce, pour tous les enfants inclus.

3.3.4. Données nutritionnelles

3.3.4.1. Rétinol sérique (vitamine A)

Les données de rétinol sérique ont été colligées depuis 1983 et incluent les mesures prises lors du diagnostic de la FK jusqu'au dernier suivi retenu. Tel que mentionné précédemment, les prélèvements sanguins ont été effectués une fois par année lors du suivi annuel complet pour la majorité des enfants. Les échantillons ont ensuite été envoyés au laboratoire central du CHUSJ où les niveaux sériques de rétinol sont mesurés par chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la détection UV.

3.3.4.2. Alpha-tocophérol sérique (vitamine E)

Les données sériques de la vitamine E ont été colligées depuis 1983 et ce, à partir du diagnostic de la FK jusqu'au dernier suivi retenu. Les mesures d'alpha-tocophérol sérique sont réalisées en même temps que celles du rétinol par chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la détection UV au laboratoire central du CHUSJ.

3.3.4.3. 25-hydroxyvitamine D sérique (Vitamine D)

Au CHUSJ, la mesure des concentrations sériques de la vitamine D a été incluse dans les bilans sanguins annuels qu'en 2004. Avant cette période, aucune donnée de vitamine D n'était disponible, à l'exception de quelques mesures chez des patients soupçonnés de déficit important. Les niveaux sériques sont mesurés par chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse au laboratoire central du CHUSJ à l'exception de quelques mois en 2015 (janvier à juillet) où l'analyse des échantillons recueillis a été faite au Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (Hôpital St-Luc) par chimioluminescence en raison d'un bris de l'équipement du CHUSJ.

3.3.5. Données en lien avec le statut glycémique

3.3.5.1. Glycémie et insulinémie (lors du test d'HGOP)

Les données de glycémies incluses dans cette étude proviennent des tests d'HGOP administrés par un membre de l'équipe professionnelle du CHUSJ à tous les patients avec FK à partir de l'âge de 10 ans selon le protocole en place au CHUSJ. Le test d'HGOP est fait annuellement à moins d'indication contraire. Les glycémies sont prises à jeun et deux heures suivant l'ingestion d'une dose spécifique de dextrose mesurée par rapport au poids de l'enfant jusqu'à concurrence de 75g. Le test d'HGOP est annulé et aucune mesure de la glycémie n'est effectuée si l'enfant vomit, est incapable d'ingérer la quantité totale de dextrose ou si la glycémie à jeun est égale ou supérieure à 7 mmol/L. L'insulinémie est mesurée à jeun et deux heures suivant l'administration du produit. La méthode immunochimique est ensuite utilisée pour l'analyse des prélèvements.

3.3.5.2. Hémoglobine glyquée (HbA1c)

Les concentrations d'HbA1c sont mesurées à partir de la première visite suivant le diagnostic de la FK et ont été colligées jusqu'au dernier suivi retenu. Nous avons jugé pertinent d'uniformiser les moments de collecte de données en ne gardant que les valeurs d'HbA1c prises

en même temps que les prélèvements sanguins ayant servi aux dosages des vitamines A, E et D et idéalement en même temps que le test d'HGOP. Dans le cas où plusieurs valeurs étaient disponibles, celles retenues provenaient des prélèvements faits le plus près du moment du prélèvement pour le bilan sanguin annuel.

La méthode de dosage de l'HbA1c utilisée depuis les 10 dernières années au CHUSJ est par chromatographie en phase liquide à haute performance de la compagnie TOSOH. Durant les 12 à 15 années précédentes, la méthode automatisée immunoturbidimétrique de Beckman Coulter était utilisée. L'information sur la méthode utilisée avant cette dernière (il y a plus de 25 ans) n'était pas disponible.

Le tableau II indique la fréquence de mesure des différents paramètres colligés ainsi que les mesures retenues pour chaque variable.

Tableau II. Fréquence des mesures et mesures retenues lors de la collecte de données pour chaque variable à l'étude

	Fréquence des mesures	Mesures retenues
Rétinol	1 fois par année	Lors du suivi annuel
Alpha-tocophérol	1 fois par année	Lors du suivi annuel
25-hydroxyvitamine D	1 fois par année	Lors du suivi annuel
HbA1c	3-4 fois par année	En date du suivi annuel
Poids	3-4 fois par année	En date du suivi annuel
Taille	3-4 fois par année	En date du suivi annuel
CVF	3-4 fois par année (à partir de l'âge de 3 ou 4 ans)	En date du suivi annuel
VEMS	3-4 fois par année (à partir de l'âge de 3 ou 4 ans)	En date du suivi annuel
HGOP (glycémies et insulinémies à jeun et 2h post-HGOP)	1 fois par année (à partir de l'âge de 10 ans)	Lors du suivi annuel

3.4. Analyses statistiques

Des analyses statistiques ont été menées pour comparer le sexe, la classification de la mutation génétique liée au diagnostic de la FK, le statut pancréatique exocrin, la durée depuis le diagnostic de la FK, l'âge au moment du diagnostic IGT/DAFK/INDET et les autres variables d'intérêt principal dans cette étude (poids, taille, VEMS, CVF, HbA1c, vitamines A, E et D, insulinémie et glycémie) des enfants selon leur statut glycémique (NGT, IGT, DAFK et INDET). Les résultats des variables continues sont exprimés en médianes et intervalles interquartiles et ceux des variables catégorielles sont exprimés en nombre de sujets (%). La vérification de la normalité des distributions des données des variables continues a été faite à l'aide du test Shapiro-Wilk. Le test statistique χ^2 a été effectué pour comparer les proportions des variables catégorielles et le Kruskal-Wallis pour comparer les moyennes des variables continues avec le test post-hoc de Bonferroni lorsqu'il y avait une différence significative globale. Tous ces tests ont été effectués à l'aide de SPSS version 25.

L'évolution longitudinale des signes cliniques à partir du diagnostic de la FK a été exprimée de manière descriptive sous forme de moyennes par année de suivi incluant l'écart-type et en stratifiant les participants par catégorie de tolérance au glucose (NGT, IGT, DAFK et INDET).

Des analyses de survie ont été faites pour évaluer l'association entre les variables d'intérêt et la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose. La modélisation Kaplan-Meier a permis d'identifier le moment de la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose tandis que le modèle à risque proportionnel de Cox a permis l'estimation du rapport des risques associé à chacune des variables. Dans les modèles de Cox, les groupes IGT/INDET/DAFK étaient comparés au groupe NGT.

Pour les variables catégorielles du sexe, de l'âge au moment du diagnostic de la FK (>1an et <1an), de la mutation génétique liée au diagnostic de la FK et du statut pancréatique exocrin, la proportion de survenue de chacun des événements en fonction de l'âge des enfants a été analysée selon la modélisation de Kaplan-Meier. Les courbes de survies ont été comparées avec le test « *log-rank* ».

Pour les variables continues (vitamine A, E et D, HbA1c, CVF, VEMS, score Z du poids et de la taille, glycémie et insulinémie à jeun et 2h post-HGOP), le modèle à risque proportionnel

de Cox a été utilisé. Pour chacune des variables, le rapport de risque a été estimé selon ce modèle en utilisant le «*counting process specification*». Le modèle a aussi été ajusté pour chacune des variables à l'étude et les résultats ont été comparés au modèle brut. Une analyse de sensibilité des résultats a été faite afin d'éviter le biais d'information différentielle.

Tel que mentionné précédemment, plusieurs données étaient manquantes. Étant donné la présence de données manquantes, l'imputation multiple par 10 jeux de données a été utilisée selon l'approche «*bootstrap expectation maximization importance sampling*». Cette approche d'imputation est particulièrement rigoureuse puisqu'elle tient compte à la fois des données longitudinales et transversales. L'imputation a été faite en respectant la nature des variables (continue ou catégorielle) et séparément pour chacune des variables explicatives avec le *package* Amelia II version 1.7.4 dans le logiciel R version 3.2.1. L'estimation finale a été obtenue en combinant les 10 rapports de risque selon la règle de Robin. Les analyses ont été faites avec le logiciel SAS version 9.4 et le seuil de signification alpha a été fixé à 5%.

3.5. Considérations éthiques

Comme les données ont été colligées par la consultation des dossiers médicaux, aucun contact avec les participants et son entourage n'a été nécessaire à la réalisation de cette étude. Par conséquent, cette revue de dossiers ne nécessitait pas le consentement des participants. Les bases de données n'ont été partagées qu'aux membres actifs du projet (directrice et co-directrice de recherche) et celles-ci sont protégées par un mot de passe connu que par ces membres. Dans le but de respecter la confidentialité des participants, les numéros de dossier ainsi que tout renseignement permettant l'identification des participants sont tenus dans une base de données séparée où la codification des participants a été faite. La base de données contenant les informations colligées dénominalisées a été partagée avec un biostatisticien pour la réalisation des analyses statistiques. Concernant la divulgation des résultats, aucune information permettant de reconnaître les individus n'a été partagée ou ne sera disséminée.

À la fin de ce projet, les bases de données seront conservées pour une période de 10 ans sur un disque dur externe appartenant au chercheur principal et conservé sous clé dans son bureau au Centre de recherche du CHUSJ. Une demande de consultation des dossiers médicaux a été déposée à la Direction des Affaires Médicales et Universitaires et celle-ci a été approuvée

pour une période d'un an. Le comité d'éthique du CHUSJ a approuvé ce projet (voir certificat éthique en annexe 1).

3.6. Budget

Ce projet de recherche ne bénéficiait d'aucun financement. L'étudiante a reçu trois subventions de la Faculté des études supérieures et postdoctorales de l'Université de Montréal et le Fonds Jean Paul Houle du Département de nutrition pour un total de 4 500\$ ainsi qu'une bourse de 3 000\$ provenant des fonds du directeur de recherche.

3.7. Contribution de la candidate au projet

La candidate a été responsable de développer le protocole de recherche du présent projet ainsi que d'en faire la soumission au comité d'éthique de recherche du CHUSJ. Elle a réalisé l'entièreté de la collecte de données incluant la création d'une base de données, la détermination de l'éligibilité des sujets et la collecte d'informations dans les dossiers papier et électronique au département des archives médicales du CHUSJ. En lien avec le traitement des données, la candidate a réalisé les calculs des scores Z pour la taille et le poids à partir des données brutes et la conversion du VEMS et de la CVF de litres en pourcentage. Les analyses descriptives ont été faites par la candidate tandis qu'une consultation biostatistique a été nécessaire pour les autres analyses. La divulgation des résultats préliminaires du projet a été faite par la candidate lors de différents congrès locaux et provinciaux (Congrès Provincial de la Recherche Mère-Enfant, Congrès de la recherche CHUSJ et Journée de la recherche du Département de nutrition) ainsi que par la rédaction de résumés.

L'équipe de recherche comprenait également Madame Marie-Hélène Denis, nutritionniste à la Clinique de FK du CHUSJ et codirectrice de la candidate. Mme Denis était responsable de soutenir et guider l'étudiante sur le terrain spécialement pour les aspects cliniques du projet (p. ex. collecte de données et questions spécifiques sur la maladie étudiée et les variables colligées).

4. Résultats

4.1. Caractéristiques de la population au moment du diagnostic d'une anomalie du métabolisme du glucose

Les caractéristiques au moment du diagnostic d'une anomalie du métabolisme du glucose des 281 enfants inclus dans l'étude sont décrites dans le Tableau III. Au total, 127 enfants étaient NGT, 75 IGT, 51 DAFK et 28 INDET. En moyenne, l'âge au moment du diagnostic d'une anomalie du métabolisme du glucose est de près de 14 ans. Ainsi, pour le groupe NGT, les valeurs utilisées proviennent des suivis ayant été faits à 14 ± 3 ans (cet intervalle a été déterminé afin d'inclure les dernières valeurs disponibles dans les cas où l'enfant n'avait pas encore 14 ans en date du 31 mai 2018 ou si des données étaient manquantes au suivi de 14 ans donc les valeurs du suivi le plus près était considérées). On compte une majorité de garçons (n=150), mais ceux-ci sont répartis de manière similaire entre les quatre groupes. La mutation génétique prédominante est l'homozygote $\Delta F508$ et elle est particulièrement prévalente au sein du groupe DAFK (71%). Seulement 24 enfants étaient pancréatico-suffisants. Parmi ceux-ci 13 ont conservé un statut NGT tout au long de la période d'observation.

Bien que les valeurs de CVF, de VEMS, de poids et de taille soient plus élevées dans le groupe NGT, celles-ci ne diffèrent pas significativement entre les groupes. Toutefois, les valeurs d'HbA1c et de glycémie à jeun étaient significativement différentes entre le groupe DAFK et les trois autres groupes. Les valeurs moyennes de la glycémie 2h post-HGOP différaient de manière significative entre chacun des groupes à l'exception du groupe DAFK et INDET. Quant aux valeurs d'insulinémie 2h post-HGOP, les différences étaient significatives entre le groupe NGT et les INDET et les IGT.

Tableau III. Caractéristiques de la population au moment du diagnostic d'une anomalie du métabolisme du glucose

		NGT n=127	IGT n=75	INDET n=28	DAFK n=51	P	post-hoc
Sexe, n(%)	F	54(42)	41(55)	14(50)	22(43)	ns	
	M	73(58)	34(45)	14(50)	29(57)		
Mutation génétique, n(%)	ΔF508/ΔF508	62(49)	36(48)	18(64)	36(71)	ns	
	ΔF508/ X	47(37)	32(43)	9(32)	11(21)		
	X/X	14(11)	3(4)	1(4)	4(8)		
	ND	4	4				
Statut pancréatique, n(%)	suffisant	17(13)	6(8)	0(0)	1(2)	0,026	
	insuffisant	110(87)	69(92)	28(100)	50(98)		
Durée depuis dx FK (ans)		12,6 (10,8 – 14,6)	12,9 (10,5 – 15,2)	13,0 (11,2 – 14,8)	13,2 (11,6 – 15,2)	ns	
Âge au moment du dx IGT/INDET/DAFK (ans)		14,4 (13,4 – 15,1)	14,3 (12,4 – 16,6)	13,9 (12,1 – 15,1)	14,5 (13,0 – 16,6)	ns	
VEMS (%)		84,8 (74,0 – 95,2)	81,4 (70,8 – 91,6)	83,4 (73,0 – 97,7)	77,2 (58,8 – 92,0)	ns	
CVF (%)		93,3 (85,0 – 102,2)	90,7 (78,7 – 100,9)	97,3 (84,6 – 105,1)	90,3 (76,6 – 103,1)	ns	
Poids (kg)		47,6 (39,0 – 55,6)	44,5 (36,2 – 52,3)	45,6 (34,0 – 54,3)	45,2 (36,9 – 51,2)	ns	
Taille (cm)		158,2 (149,2 – 166,0)	154,0 (145,1 – 163,2)	156,5 (140,1– 164,0)	155,4 (148,0 – 162,2)	ns	
Score Z du poids		-0,5 (-1,2 – 0,3)	-0,5 (-1,3 – 0,0)	-0,5 (-1,5 – -0,08)	-0,9(-1,7 – -0,3)	0,009	DAFK vs. NGT
Score Z de la taille		-0,6 (-1,1 – 0,1)	-0,9 (-1,3 – 0,1)	-0,8 (-1,9 – 0,2)	-1,1 (-1,7 – -0,7)	0,001	DAFK vs. NGT
IMC (kg/m ²)		18,6 (17,3 – 20,8)	18,6 (17,1 – 20,8)	18,3 (17,2 – 20,0)	18,2 (16,9 – 20,2)	ns	
Vitamine A (umol/L)		1,6 (1,4 – 1,7)	1,6 (1,3 – 2,1)	1,7 (1,3 – 2,0)	1,7 (1,3 – 2,0)	ns	
Vitamine E (umol/L)		18,6 (14,2 – 22,3)	18,0 (14,2 – 23,8)	17,8 (14,3 – 21,2)	18,0 (13,8 – 22,4)	ns	
Vitamine D (nmol/L)		66,3 (50,4 – 81,2) (n=100)	63,6 (48,7 – 86,1) (n=59)	60,0 (49,1 – 77,0) (n=23)	58,0 (50,0 – 71,0) (n=31)	ns	
HbA1c (%)		5,6 (5,4 – 5,8)	5,7 (5,4 – 5,9)	5,9 (5,5 – 6,0)	6,5 (6,1 – 7,3)	0,000	DAFK vs. autres groupes
Glycémie à jeun (mmol/L)		5,2 (5,0– 5,5)	5,3 (5,0 – 5,7)	5,3 (4,8 – 7,1)	6,3 (5,6 – 6,9)	0,000	DAFK vs. autres groupes
Glycémie 2h post-HGOP (mmol/L)		4,8 (3,9 – 5,6)	8,2 (7,9 – 8,7)	12,6 (11,8 – 13,8)	12,9 (11,3 – 14,9)	0,000	Tous sauf DAFK vs. INDET
Insulinémie à jeun (mmol/L)		43,5 (32,5 – 59,3)	40,5 (27,3 – 57,0)	35,2 (22,0 – 58,0)	39,2 (30,0 – 48,3)	ns	
Insulinémie 2h post-HGOP (mmol/L)		195,9 (130,4 – 302,1)	359,8 (208,6 – 507,3)	344,9 (206,2 – 473,8)	249,4 (166,3 – 323,2)	0,000	NGT vs. INDET et IGT

Les résultats sont exprimés sous forme de médianes et intervalles interquartiles (med(25°-75°)) ou en n(%). Le test statistique χ^2 a été effectué pour les variables catégorielles et le Kruskal-Wallis pour les variables continues avec le test post-hoc de Bonferroni. La vérification de normalité de la distribution a été faite avec le test de Shapiro-Wilk. Seuil de signification p=0,05.

ND= non-disponible, dx= diagnostique, DAFK= diabète associé à la fibrose kystique, IGT= intolérance au glucose, INDET=statut glycémique indéterminé, NGT=normoglycémique VEMS=volume expiratoire maximale par seconde, CVF=capacité vitale forcée, HbA1c=hémoglobine glyquée, X=mutation autre que ΔF508

4.2. Évolution longitudinale des marqueurs cliniques

L'un de nos objectifs était de documenter l'évolution longitudinale des paramètres cliniques de nature métabolique, nutritionnelle, anthropométrique et pulmonaire depuis le diagnostic initial de la FK jusqu'au diagnostic du DAFK, de l'IGT et de l'INDET.

Les figures 3 à 12 dressent un portrait descriptif de l'évolution de ces signes cliniques selon l'âge pour chacun des quatre groupes de tolérance au glucose. Les données complètes incluant le nombre d'enfants dans chacun des groupes selon l'âge ainsi que les valeurs des moyennes et écarts-types sont présentées à l'annexe 2.

4.2.1. Marqueurs cliniques de nature anthropométrique

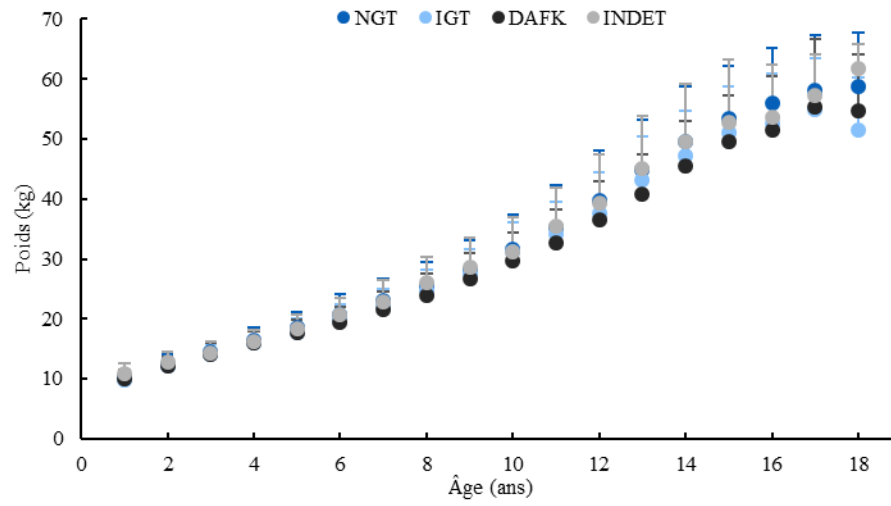
4.2.1.1. Évolution longitudinale du poids et de la taille

Une augmentation du poids moyen est observable dans chacun des groupes (Figure 4A). Les poids des quatre groupes de tolérance au glucose évoluent de façon similaire jusqu'à environ l'âge de 11 ans où la trajectoire des courbes, principalement celle des patients DAFK commence à se distinguer des autres. On note également que la variabilité des données s'accroît avec l'âge. La figure 4C illustre l'évolution des moyennes des scores Z du poids. L'évolution des scores Z du poids est légèrement décroissante et similaire entre les quatre groupes jusqu'à l'âge de 5 ans. À partir de 6 ans, nous remarquons des différences plus marquées entre les scores Z des quatre groupes. Ces différences s'accroissent vers l'âge de 11 ans.

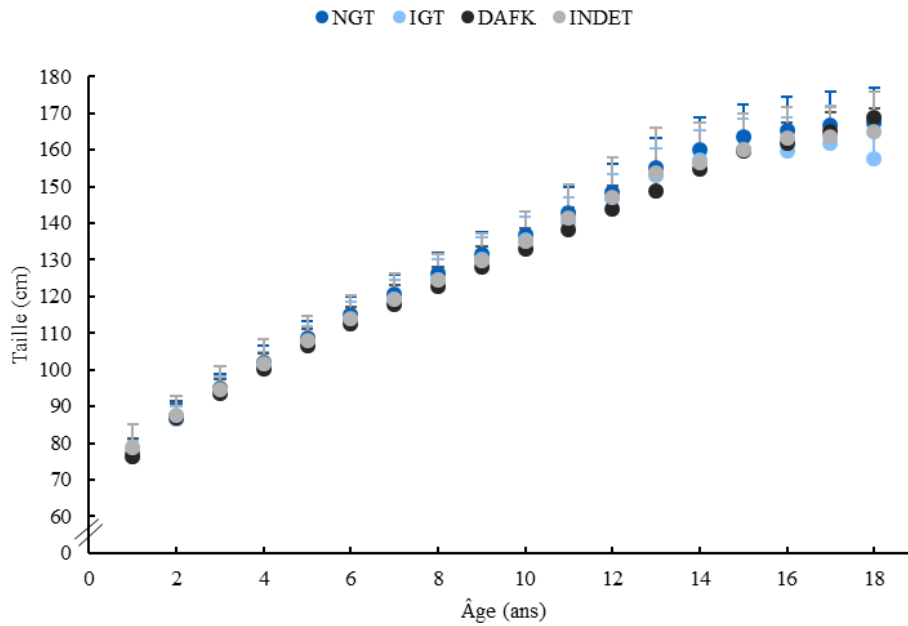
Contrairement au poids, l'évolution de la taille est très similaire pour chacun des groupes durant les 18 années de suivi tel qu'illustrée à la figure 4B. La taille semble augmenter de manière moins prononcée par rapport à l'année précédente à partir de l'âge de 14 ans où on remarque un léger plateau. La figure 4D illustre l'évolution des moyennes des scores Z de la taille. On remarque que les variations des moyennes des scores Z de la taille sont similaires entre les quatre groupes. Toutefois, les scores Z de la taille du groupe NGT sont supérieurs à ceux des autres groupes et les scores Z de la taille du groupe DAFK sont les plus faibles et ce, à travers tous les suivis à l'exception des suivis de 17 et 18 ans où les scores Z de la taille du groupe INDET sont inférieurs.

Figure 4. Évolution du poids et de la taille en valeurs absolues (A et B) et en scores Z (C et D) à travers les années selon les groupes de tolérance au glucose

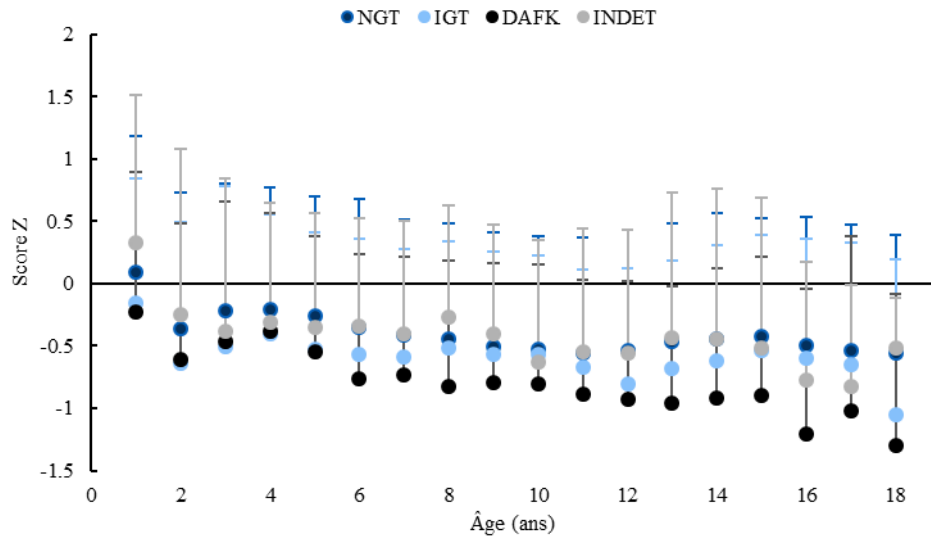
A.



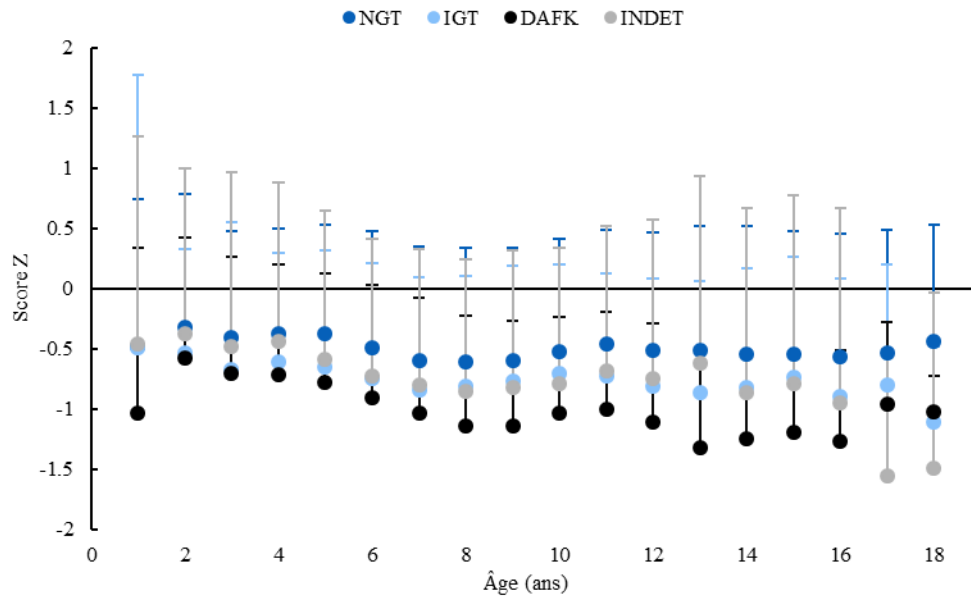
B.



C.



D.

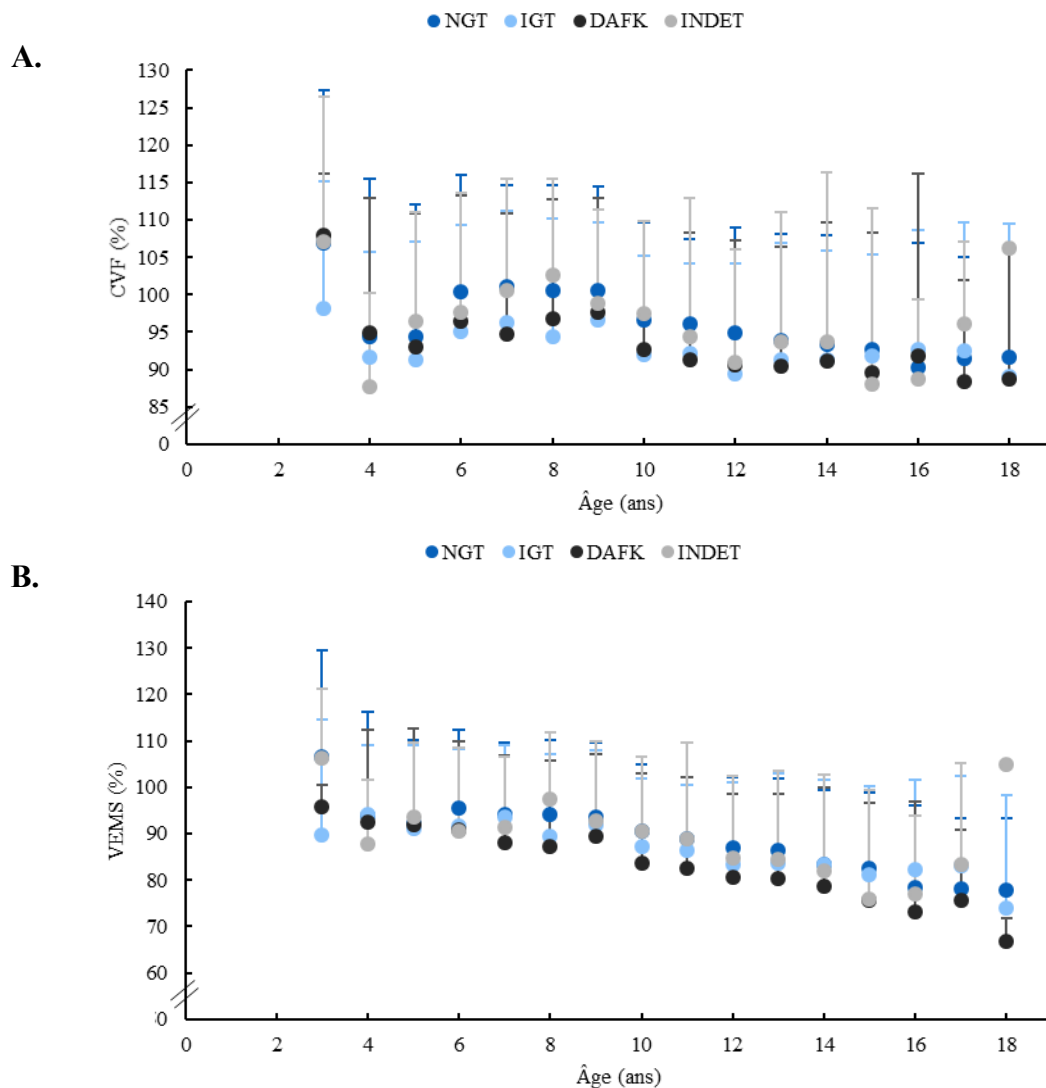


4.2.2. Marqueurs cliniques de nature pulmonaire

4.2.2.1. Évolution longitudinale de la capacité vitale forcée (CVF) et du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)

Bien qu'une diminution graduelle des paramètres pulmonaires soit notée au fil des années dans notre cohorte, aucune différence marquée des trajectoires de CVF et de VEMS n'est observée entre les quatre groupes tel qu'illustré aux figures 5A et B. Les écarts-types sont grands, plus particulièrement pour les CVF, ce qui indique une grande variabilité des résultats obtenus.

Figure 5. Évolution des CVF (A) et VEMS (B) à travers les années selon les groupes de tolérance au glucose



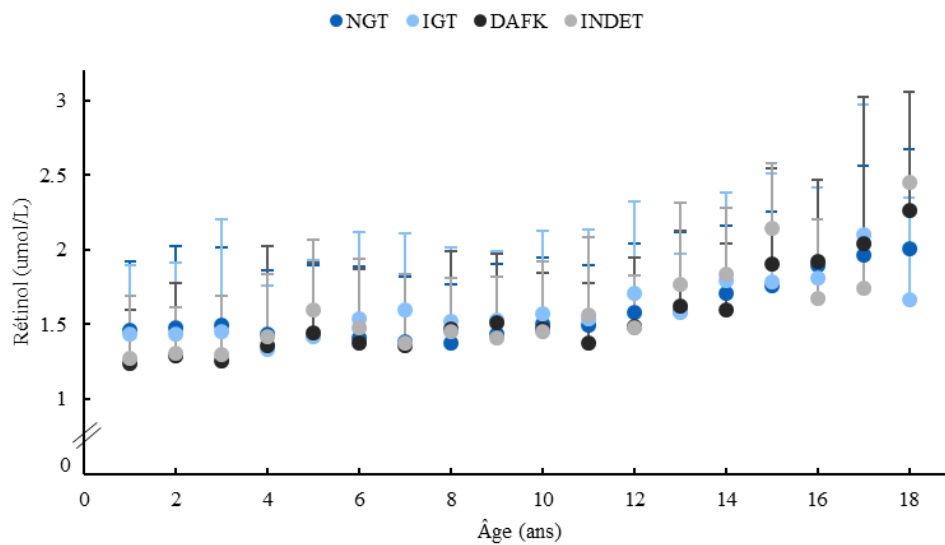
4.2.3. Marqueurs cliniques de nature nutritionnelle

4.2.3.1. Évolution longitudinale des taux sériques de rétinol, d'alpha-tocophérol et de 25-hydroxyvitamine D

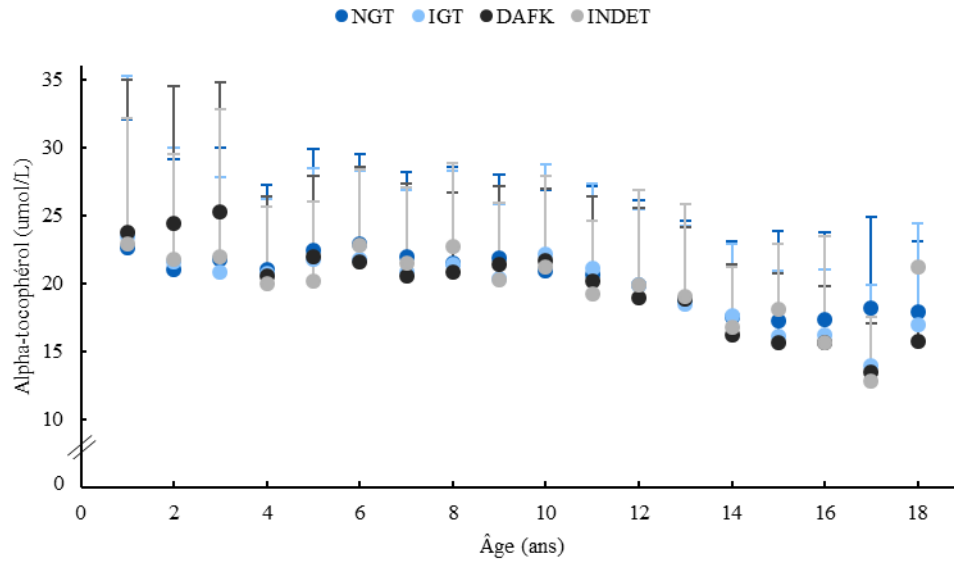
L'évolution des taux sériques de rétinol, d'alpha-tocophérol et de 25-hydroxyvitamine D sont similaires pour les quatre catégories de tolérance au glucose (figure 6A, B et C). Tandis que les niveaux sériques de rétinol semblent augmenter avec l'âge, les niveaux d'alpha-tocophérol et de 25-hydroxyvitamine D, eux, diminuent au fil des années.

Figure 6. Évolution des niveaux sériques de rétinol (A), alpha-tocophérol (B) et de 25-hydroxyvitamine D (C) à travers les années selon les groupes de tolérance au glucose

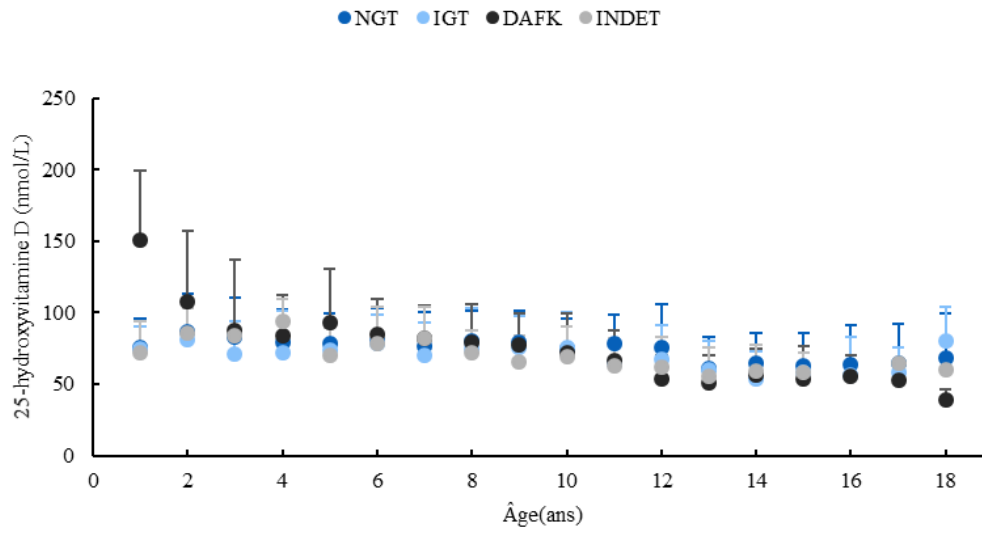
A.



B.



C.



4.2.4. Marqueurs cliniques en lien avec le statut glycémique

4.2.4.1. Évolution de l'hémoglobine glyquée (HbA1c)

La figure 7 illustre l'évolution des moyennes d'HbA1c selon l'âge. Les trajectoires sont semblables pour chacun des groupes jusqu'à l'âge de 9 ans où les niveaux d'HbA1c des individus du groupe DAFK commencent progressivement à se démarquer de ceux des autres groupes en plus de présenter une plus grande variabilité.

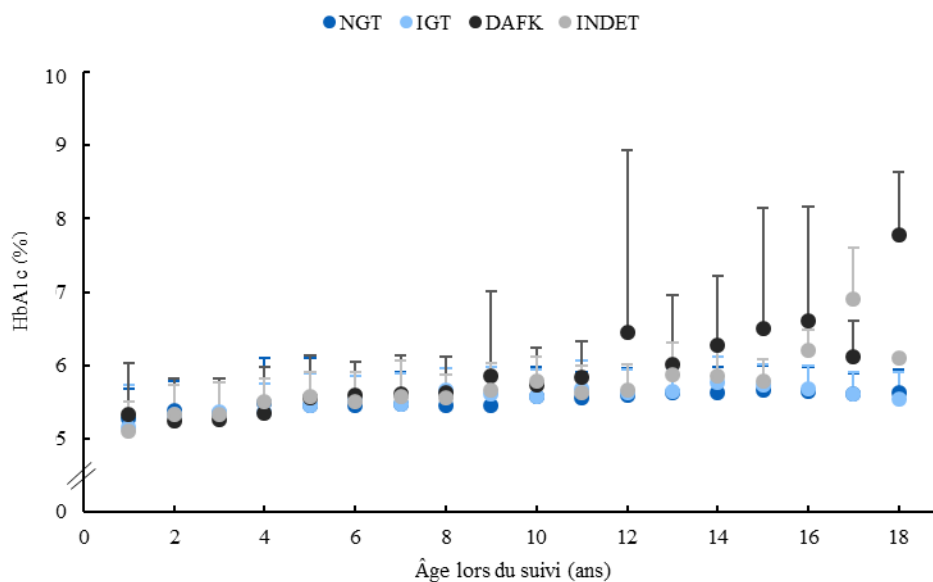


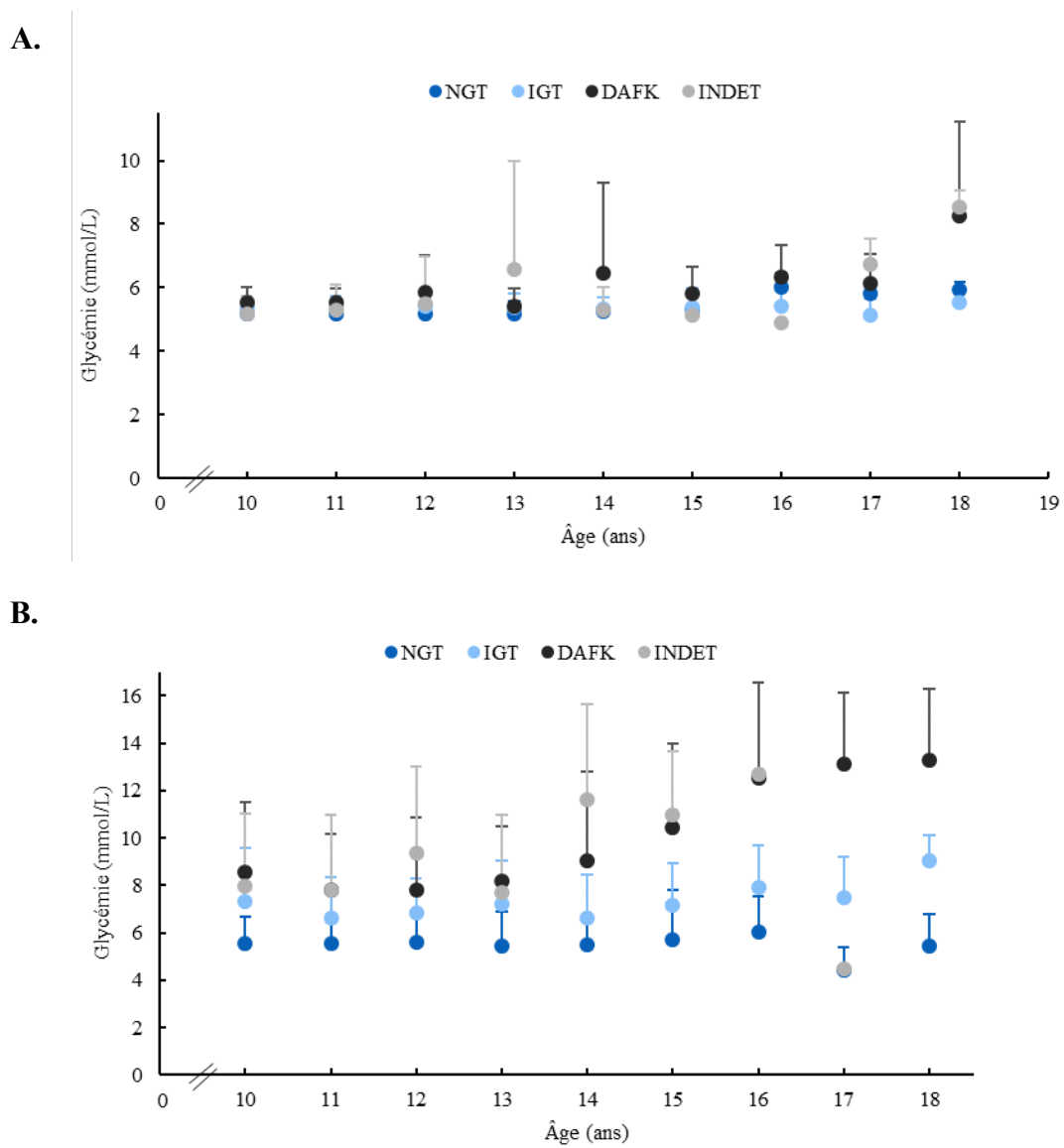
Figure 7. Évolution des niveaux sériques d'HbA1c à travers les années selon les groupes de tolérance au glucose

4.2.4.2. Évolution des glycémies à jeun et 2h post-HGOP

Dans les figures 8A et B, les résultats sont illustrés à partir de l'âge de 10 ans. Les enfants avec FK n'étant soumis au test d'HGOP qu'à partir de l'âge de 10 ans, aucun résultat de glycémies suite à un test d'HGOP n'est disponible avant cet âge. Les moyennes des glycémies à jeun évoluent de façon similaire entre les quatre groupes quoique nous remarquons une distinction

entre les groupes qui s'accroît au fil des années (figure 8A). À 18 ans, on remarque des glycémies à jeun au-delà des valeurs normales pour les groupes DAFK et INDET (>7mmol/L) qui se distinguent de celles des groupes IGT et NGT. Pour les groupes NGT et IGT, les moyennes des glycémies à jeun demeurent plutôt stables entre 10 et 18 ans (NGT : 5,16±0,38 mmol/L vs 5,94±0,23 mmol/L; IGT : 5,33±0,40 mmol/L vs 5,54±0,31 mmol/L)

Figure 8. Évolution des glycémies à jeun (A) et 2h post-HGOP (B) à travers les années selon les groupes de tolérance au glucose



Contrairement aux glycémies à jeun, les glycémies obtenues 2h post-HGOP évoluent de manière bien différente pour chacun des groupes (figure 8B). À l'exception du groupe NGT, les moyennes augmentent avec l'âge pour les trois autres groupes de tolérance au glucose. On remarque que les glycémies 2h post-HGOP des groupes INDET et DAFK se démarquent des autres. À partir de l'âge de 14 ans, les moyennes 2h post-HGOP des groupes DAFK et INDET se rapprochent de plus en plus du seuil marquant le développement du DAFK soit $>11,1$ mmol/L. Une seule observation a été colligée pour le groupe INDET à 17 ans et aucune observation n'a été documentée pour le groupe INDET à l'âge de 18 ans. Il est à noter que les insulïnémies à jeun et 2h post-HGOP comportaient trop de données manquantes pour nous permettre de tracer leurs trajectoires pour les quatre catégories de statut glycémique.

4.3. Association entre les marqueurs cliniques et la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose

La présence d'une association entre les signes cliniques et la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose est exprimée sous la forme de rapports des risques (*hazard ratio (HR)*) bruts et ajustés avec l'intervalle de confiance 95% [IC 95%] dans les tableaux IV, V et VI. L'ajustement a été fait selon les autres variables à l'étude (vitamines A, E et D, HbA1c, scores Z du poids et de la taille, CVF, VEMS, insulïnémie et glycémie à jeun et 2h post-HGOP) sauf lorsque le nombre d'évènements observés était trop limité (p. ex. pour le groupe INDET). Pour la majorité des variables, l'ajustement ne modifiait que très peu le rapport des risques bruts, ce qui indique que les variables utilisées pour l'ajustement ne s'influençaient pas ou très peu entre elles.

4.3.1. Comparaison du groupe IGT au groupe NGT

Tel qu'indiqué dans le tableau IV, il existe une association positive entre les niveaux sériques d'alpha-tocophérol et le risque d'IGT où une hausse de 1 umol/L des niveaux d'alpha-tocophérol dans les années précédentes augmente de 3,3% le risque de développer une IGT. Par contre, cette association disparaît lorsque le modèle est ajusté pour les autres variables. Aucune autre des variables colligées n'est associée à l'apparition de l'IGT par rapport au groupe NGT. Fait intéressant, contrairement aux deux autres catégories (DAFK et INDET), les niveaux sériques de l'HbA1c ne sont pas corrélés au risque de développer une IGT.

Tableau IV. Rapports des risques associés à la survenue de l'IGT par rapport au groupe NGT selon la variable étudiée (pour 88 évènements observés chez 281 sujets)

Variables	Rapport des risques brut [IC 95%]	Rapport des risques ajusté [IC 95%]
Vitamine A (umol/L)	0,752 [0,508; 1,115]	0,686 [0,448; 1,050]
Vitamine D (nmol/L)	1,001 [0,992; 1,009]	0,998 [0,988; 1,007]
Vitamine E (umol/L)	1,033 [1,001; 1,067]*	1,036 [0,999; 1,075]
HbA1C (%)	1,064 [0,739; 1,532]	1,066 [0,742; 1,530]
CVF (%)	0,992 [0,978; 1,006]	0,976 [0,949; 1,004]
VEMS (%)	0,997 [0,984; 1,010]	1,022 [0,993; 1,051]
Poids (score Z)	0,887 [0,751; 1,049]	0,931 [0,677; 1,279]
Taille (score Z)	0,921 [0,771; 1,100]	0,996 [0,720; 1,377]
Glycémie à jeun (mmol/L) (84 évènements)	0,987 [0,835; 1,167]	1,035 [0,862; 1,243]
Glycémie 2h post-HGOP (mmol/L) (84 évènements)	0,975 [0,790; 1,202]	1,036 [0,843; 1,273]
Insulinémie à jeun (mmol/L) (84 évènements)	0,998 [0,990; 1,005]	0,998 [0,989; 1,006]
Insulinémie 2h post-HGOP (mmol/L) (84 évènements)	0,998 [0,992; 1,005]	0,998 [0,991; 1,006]

2h post-HGOP = 2 heures suivant l'ingestion du bolus de glucose lors du test d'hyperglycémie orale provoquée VEMS=volume expiratoire maximale par seconde, CVF=capacité vitale forcée, HbA1c=hémoglobine glyquée
*intervalle de confiance statistiquement significatif à p=0,05

4.3.2. Comparaison du groupe INDET au groupe NGT

Le tableau V illustre les résultats des modèles testant l'association entre les variables à l'étude et l'apparition du statut INDET. Parmi toutes les variables étudiées, seuls les niveaux sériques d'HbA1c sont associés de manière significative au risque de développer le statut INDET. En effet, une hausse de 1% du taux d'HbA1c dans les années précédentes augmente de 1,7 fois le risque de présenter ce statut.

Tableau V. Rapports des risques associés à la survenue de l'INDET par rapport au groupe NGT selon la variable étudiée (pour 28 évènements observés chez 281 sujets)

Variables	Rapport des risques brut [IC 95%]
Vitamine A (umol/L)	0,709 [0,331; 1,516]
Vitamine D (nmol/L)	1,002 [0,988; 1,015]
Vitamine E (umol/L)	1,010 [0,946; 1,079]
HbA1C (%)	1,657 [1,192; 2,303]*
CVF (%)	1,004 [0,977; 1,031]
VEMS (%)	1,000 [0,978; 1,023]
Poids (score Z)	1,021 [0,723; 1,442]
Taille (score Z)	0,865 [0,613; 1,219]
Glycémie à jeun (mmol/L) (24 évènements)	1,215 [0,960; 1,538]
Glycémie 2h post-HGOP (mmol/L) (24 évènements)	1,124 [0,856; 1,475]
Insulinémie à jeun (mmol/L) (24 évènements)	1,219 [0,922; 1,613]
Insulinémie 2h post-HGOP (mmol/L) (24 évènements)	1,003 [0,993; 1,012]

2h post-HGOP = 2 heures suivant l'ingestion du bolus de glucose lors du test d'hyperglycémie orale provoquée VEMS=volume expiratoire maximale par seconde, CVF=capacité vitale forcée, HbA1c=hémoglobine glyquée

*intervalle de confiance statistiquement significatif à p=0,05

4.3.3. Comparaison du groupe DAFK au groupe NGT

Le groupe DAFK est celui pour lequel le plus d'associations statistiquement significatives ont été observées entre les variables étudiées et l'apparition de cette anomalie. Au niveau des rapports des risques bruts, la concentration d'HbA1c, le VEMS, les scores Z de la

taille ainsi que les glycémies mesurées lors des tests HGOP démontrent des associations significatives indiquant leur influence sur la survenue du DAFK (Tableau VI). Plus spécifiquement, un accroissement des niveaux d'HbA1c et des glycémies à jeun et 2h post-HGOP est associé à des hausses respectives de 2,3 et de 1,4 fois du risque de développer le DAFK, respectivement. À l'inverse, une augmentation du score Z pour la taille et plus modestement du VEMS est liée à une diminution du risque de présenter un DAFK. Une fois ajustés, seuls les niveaux d'HbA1c et le score Z de la taille demeurent associés significativement au risque de développer le DAFK. Ainsi, une augmentation de 1% des niveaux d'HbA1c accroît le risque de DAFK de 2,4 fois. À l'inverse, une augmentation de 1 écart-type du score Z de la taille est associée à une diminution de 50% du risque de développer le DAFK.

Tableau VI. Rapports des risques associés à la survenue du DAFK par rapport au groupe NGT selon la variable étudiée (pour 46 évènements observés chez 281 sujets)

Variables	Rapport des risques brut [IC 95%]	Rapport des risques ajusté [IC 95%]
Vitamine A (umol/L)	0,965 [0,536; 1,737]	0,947 [0,527; 1,701]
Vitamine D (nmol/L)	0,999 [0,986; 1,012]	1,002 [0,986; 1,018]
Vitamine E (umol/L)	1,002 [0,953; 1,053]	1,001 [0,941; 1,065]
Hba1C (%)	2,253 [1,856; 2,734]*	2,406 [1,923; 3,010]*
CVF (%)	0,990 [0,968; 1,012]	1,013 [0,970; 1,058]
VEMS (%)	0,983 [0,966; 0,999]*	0,982 [0,945; 1,021]
Poids (score Z)	0,805 [0,634; 1,021]	1,314 [0,808; 2,138]
Taille (score Z)	0,655 [0,541; 0,793]*	0,496 [0,325; 0,756]*
Glycémie à jeun (mmol/L) (24 évènements)	1,416 [1,129; 1,776]*	
Glycémie 2h post-HGOP (mmol/L) (24 évènements)	1,415 [1,185; 1,690]*	
Insulinémie à jeun(mmol/L) (24 évènements)	1,003 [0,994; 1,013]	
Insulinémie 2h post-HGOP (mmol/L) (24 évènements)	1,003 [0,994; 1,012]	

2h post-HGOP = 2 heures suivant l'ingestion du bolus de glucose lors du test d'hyperglycémie orale provoquée VEMS=volume expiratoire maximale par seconde, CVF=capacité vitale forcée, HbA1c=hémoglobine glyquée

*intervalle de confiance statistiquement significatif à p=0,05

*le modèle n'a pas été ajusté pour les variables des glycémies et insulinémies à jeun et 2h post-HGOP étant donné le nombre trop limité d'observations.

4.4. Estimation du moment de la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose en fonction de certaines caractéristiques de la population

La modélisation de Kaplan-Meier permet d'illustrer la proportion de survenue de chacune des anomalies du métabolisme du glucose en fonction de l'âge des enfants. La modélisation commence à l'âge de 10 ans étant donné que c'est à cet âge que débute le dépistage systématique d'une anomalie du métabolisme du glucose et donc qu'il est possible d'en détecter la présence. Afin de vérifier l'influence de certaines caractéristiques sur ces modèles, les courbes de Kaplan-Meier ont été stratifiées selon la mutation génétique (homozygote $\Delta F508$ vs. hétérozygote $\Delta F508$ vs. autres mutations que $\Delta F508$), le statut pancréatique (pancréatico-insuffisant (PI) vs. -suffisant(PS)), le sexe (garçons vs. filles) et le groupe d'âge au moment du diagnostic de la FK où les enfants ont été classés en deux catégories soit ceux ayant été diagnostiqués avant 1 an ou ceux ayant reçu leur diagnostic de FK après 1 an (>1 an vs. < 1 an).

Globalement, le statut pancréatique, la mutation génétique, le sexe de l'enfant et l'âge au moment du diagnostic n'influencent pas de manière significative la survenue de l'IGT, de l'INDET et du DAFK telle qu'illustrée dans les figures 9, 10 et 11 (panneaux A, B, C et D).

Figure 9. Courbes de la survenue de l'IGT selon certaines caractéristiques de la population à l'étude

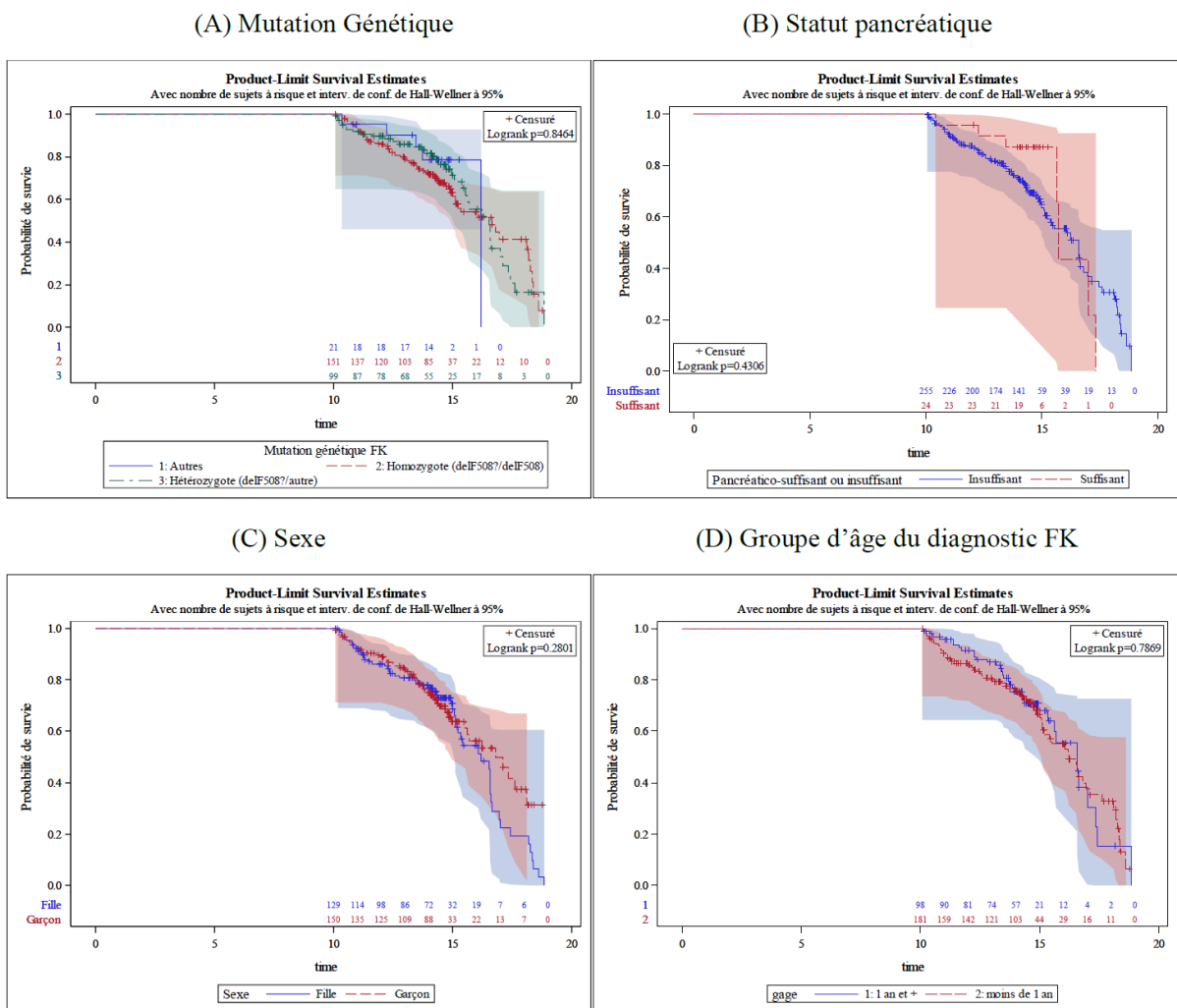
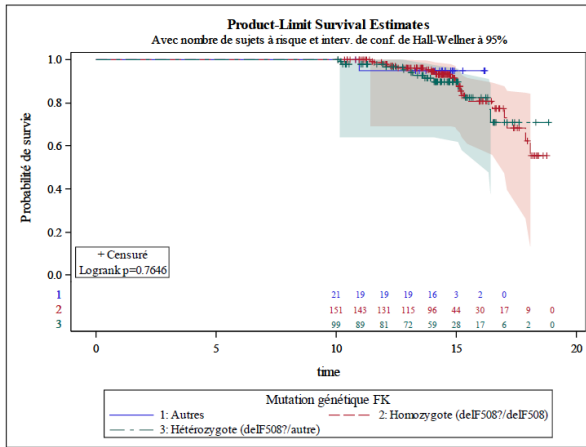
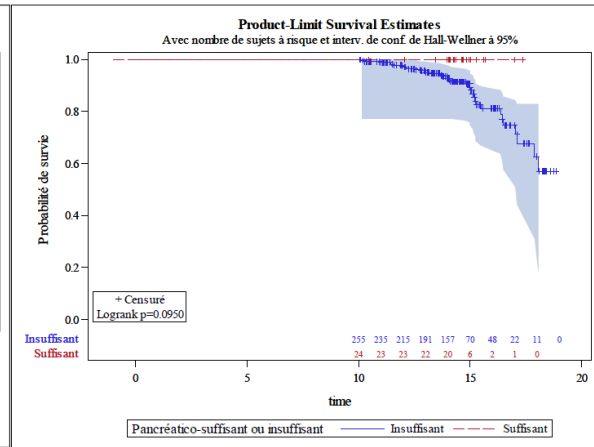


Figure 10. Courbes de la survie de l'INDET selon certaines caractéristiques de la population à l'étude

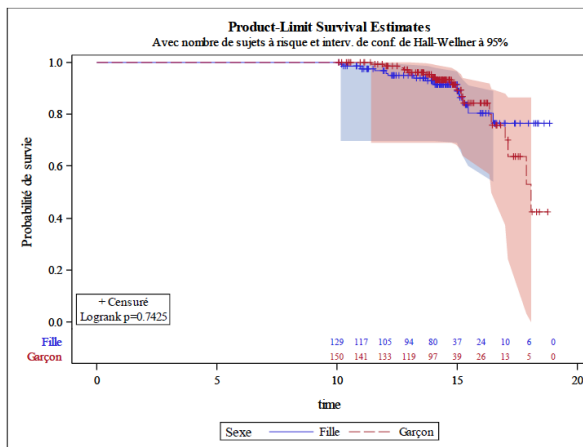
(A) Mutation Génétique



(B) Statut pancréatique



(C) Sexe



(D) Groupe d'âge du diagnostic FK

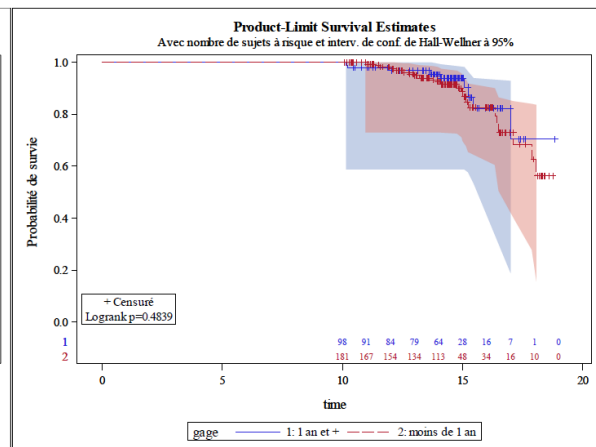
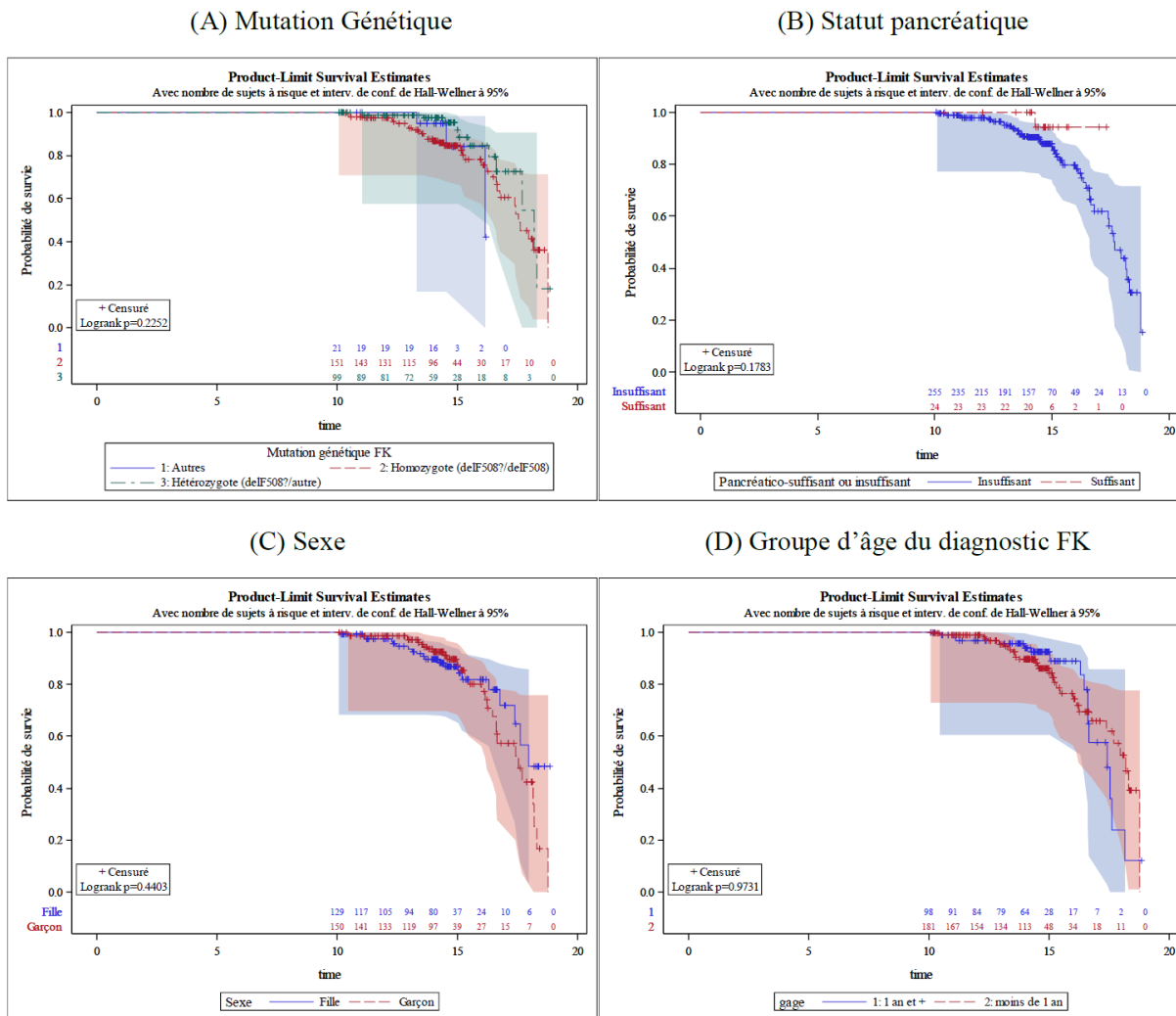


Figure 11. Courbes de la survenue du DAFK selon certaines caractéristiques de la population à l'étude



5. Discussion

Les anomalies du métabolisme du glucose sont particulièrement étudiées chez l'adulte avec FK et les connaissances sur l'apparition de ces anomalies de même que sur les signes cliniques précurseurs durant les années pédiatriques sont limitées. À notre connaissance, cette étude est la première à documenter chez des enfants avec FK et sur une aussi longue période de temps, l'évolution de ces signes cliniques et leur association avec l'apparition, non seulement du DAFK, mais également d'autres anomalies du métabolisme du glucose (IGT/INDET) moins étudiées.

Notre hypothèse de départ était que certains signes cliniques étaient associés à la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose chez les enfants avec FK. Nous anticipions que les enfants souffrant du IGT/INDET/DAFK expérimenteraient une détérioration du statut glycémique et/ou de leur fonction pulmonaire et/ou de leur état nutritionnel et/ou un ralentissement de leur vitesse de croissance ou une perte de poids précédent le diagnostic de l'anomalie du métabolisme du glucose. Ces hypothèses de recherche n'ont été que partiellement confirmées. En termes de signes cliniques métaboliques, nous avons déterminé qu'une hausse des niveaux d'HbA1c est associée à l'apparition d'un statut INDET ou de DAFK mais pas d'IGT alors qu'une hausse de la glycémie 2h post-HGOP est associée à une augmentation du risque de développer le DAFK dans le modèle non-ajusté. En termes de paramètres pulmonaires, seul le VEMS est inversement associé à l'apparition de DAFK dans le modèle non-ajusté. Finalement, en termes de paramètres nutritionnels et anthropométriques, une hausse des niveaux sériques d'alpha-tocophérol est associée au risque de développer un statut IGT dans le modèle non-ajusté alors qu'un score Z plus élevé de la taille est associé à un risque plus faible de DAFK.

5.1. Caractéristiques de la population à l'étude

Notre étude incluait un total de 281 enfants avec FK dont 46,6% étaient des filles et 53,4% des garçons. Dans notre population, plus de la moitié, c'est-à-dire 54,8% (n=154), ont développé une anomalie du métabolisme du glucose (26,7% IGT, 10,0% INDET et 18,1% DAFK). Parmi ceux ayant développé une anomalie du métabolisme du glucose, nous comptons autant de filles que de garçons (77 filles et 77 garçons). Plus spécifiquement au groupe ayant développé le DAFK, les proportions de garçons et de filles étaient de 19,3% et de 16,8%, respectivement.

Milla et al. ont observé, dans une étude prospective de 152 patients avec FK dont plus de la moitié était des enfants, que 38,8% souffraient d'IGT et 15,8% du DAFK (112). Alors que la prévalence du DAFK est plutôt semblable à la nôtre (18,1%), plus de cas d'IGT ont été observés dans l'étude de Milla et al. que dans notre étude. Considérant que la prévalence du développement d'une anomalie du métabolisme du glucose augmente avec l'âge, cette légère hausse de prévalence d'IGT dans l'étude de Milla et al. pourrait être expliquée par le fait que leur échantillon incluait aussi des adultes (15,8% d'adultes entre 18 et 24 ans et 27% d'adultes de plus de 24 ans).

Deux études de petite taille échantillonnale (n= 94 et n= 23) figurent parmi les rares études pédiatriques qui ont considéré la catégorie INDET dans les types d'anomalie de la tolérance au glucose (60, 113). L'étude rétrospective d'Ode et al. incluant 94 enfants avec FK âgés entre 6 et 9 ans avait pour but de déterminer la validité du test d'HGOP afin de prédire l'issue clinique à long terme d'une anomalie du métabolisme du glucose. Dans leur étude, 20,2% des enfants avec FK souffraient d'IGT et 12,8% d'INDET, une prévalence somme toute comparable à la nôtre. Comme dans notre étude, une même proportion de garçons et de filles souffrait de l'INDET tandis qu'un peu plus de filles que de garçons souffraient d'IGT. Dans l'étude de Yi et al., la prévalence d'IGT et d'INDET des enfants avec FK était encore une fois comparable à la nôtre. Cette étude observant les anomalies du métabolisme du glucose d'enfants âgés entre 3 mois et 5 ans a conclu que 26,1% des enfants étaient IGT et 8,7% étaient INDET. Ces deux études n'incluaient que des enfants de très bas âge ce qui pourrait entre autres expliquer les légères différences des prévalences observées par rapport à notre étude.

Une étude longitudinale épidémiologique effectuée aux États-Unis (ESCF) en 2005 observait les caractéristiques et la prévalence du DAFK dans une population de 8 247 adolescents de 13 ans et plus et d'adultes avec FK (56). Tout comme dans l'étude ESCF, une majorité d'enfants de notre cohorte était porteur homozygote de la mutation $\Delta F508$ (58,4%). Dans leur population, 15% des candidats pancréatico-insuffisants souffraient du DAFK. Dans notre étude, la prévalence du DAFK parmi les enfants pancréatico-insuffisants était supérieure à celle de l'étude ESCF soit de 19,5% sans compter la prévalence de l'IGT à 26,8% et de l'INDET à 10,9% qui, elles, n'étaient pas documentées dans cette étude. Cette différence pourrait être due à l'utilisation de différents critères pour déterminer la présence ou non du diabète. En effet, dans l'étude ESCF, le candidat était considéré DAFK s'il utilisait, à un moment ou à un autre durant l'étude, de l'insuline ou un agent hypoglycémiant. Ainsi, ce ne sont pas tous les candidats qui étaient soumis à un test de dépistage du DAFK ce qui peut avoir provoqué une sous-estimation du nombre de réel de DAFK dans la population de l'étude ESCF.

Les proportions d'hommes et de femmes de leur étude étaient semblables aux nôtres, c'est-à-dire 54,4% vs. 45,6% respectivement dans leur étude et 53,4% et 46,6% dans notre étude. Par contre, dans leur étude, plus de femmes que d'hommes étaient atteintes de DAFK (17,1% des femmes et 12,0% des hommes vs. 16,8% de femmes et 19,3% d'hommes dans notre étude). Cette différence pourrait être due au fait que, dans notre population, plus d'hommes que de femmes souffraient d'insuffisance pancréatique (53,7% vs. 46,3%, respectivement). Tel que démontré dans le tableau III, l'insuffisance pancréatique est l'un des facteurs pouvant augmenter les risques de développer le DAFK ($p=0,026$). Ainsi, le fait que plus de garçons que de filles étaient pancréatico-insuffisants dans notre cohorte pourrait expliquer la prévalence plus élevée de DAFK chez les garçons, un phénomène non observé dans l'étude ESCF. Finalement, il est important de souligner que la population de l'étude ESCF n'est pas entièrement comparable à celle de notre étude puisque cette étude n'incluait pas que des patients pédiatriques.

Par rapport à l'âge au moment du diagnostic DAFK, Terliesner et al. ont obtenu un résultat semblable au nôtre dans leur étude cas-contrôle incluant 32 enfants avec FK et dont le but était d'observer l'évolution de certains signes cliniques survenant avant le diagnostic du DAFK (75). En utilisant les mêmes critères de diagnostic du DAFK que notre étude, Terliesner et al. ont déterminé qu'en moyenne, le diagnostic du DAFK était fait vers l'âge de 14,3 ans (vs.

âge médian de 14,5 ans dans notre étude). Cet âge est considérablement moindre que l'âge médian du diagnostic du DAFK (20 ans) établi à partir d'une recension des diverses études épidémiologiques faites sur ce sujet (19). Nous pouvons entre autres expliquer cette discordance par le fait que notre étude est unicentrique. Le CHUSJ est un hôpital spécialisé assurant le suivi d'enfants souffrant des cas complexes de maladies. Il est donc juste de croire que notre échantillon incluait des enfants avec FK dont le phénotype était potentiellement plus grave et la prise en charge plus complexe, deux éléments qui pourraient être associés à la survenue plus précoce de comorbidités. Alternativement, il est possible que les enfants suivis à la Clinique de FK du CHUSJ soient soumis à un suivi clinique plus encadré qui assure une détection plus précoce des comorbidités.

5.2. Marqueurs cliniques de nature anthropométrique

5.2.1. Le poids

Nous avons rapporté de manière descriptive l'évolution longitudinale du poids et de la taille depuis le diagnostic de la FK jusqu'au maintien d'un statut NGT ou au développement d'une anomalie du métabolisme du glucose. Pour le poids, nous avons observé une évolution similaire entre les quatre catégories de tolérance au glucose jusqu'à l'âge de 11 ans. À partir de cet âge, les poids des groupes IGT, INDET et DAFK ont progressivement commencé à être inférieurs à ceux des enfants du groupe NGT. Lorsque nous observons l'évolution des moyennes des scores Z du poids selon les quatre catégories de tolérance au glucose, nous remarquons une légère démarcation des trajectoires vers l'âge de 6 ans qui s'accroît vers 11 ans. Il a été documenté qu'une détérioration du poids précède le développement du DAFK jusqu'à huit ans avant le diagnostic officiel (62, 75, 78). Ainsi, considérant qu'en moyenne, le diagnostic d'une anomalie du métabolisme du glucose dans notre étude survenait entre l'âge de 14 ans, il se pourrait que les plus faibles poids observés à partir de l'âge de 11 ans soient en fait annonciateurs de la survenue de l'IGT, de l'INDET ou du DAFK. De plus, au moment du diagnostic, une différence statistiquement significative des scores Z du poids des groupes DAFK et NGT a aussi été obtenue (-0,9(-1,7 - -0,3) vs. -0,5(-1,2 - 0,3) respectivement). Dans leur étude

épidémiologique transversale incluant 7 566 enfants et adultes avec FK, Koch et al. ont aussi observé des différences du poids pour l'âge entre les sujets NGT et DAFK (79). Des différences entre les deux groupes étaient observables à tous les âges, mais la plus marquée survenait vers l'âge de 15 à 19 ans. Lors d'une autre étude épidémiologique longitudinale incluant 8 247 adolescents et adultes avec FK effectuée aux États-Unis (ESCF), des différences du poids pour l'âge dans le groupe d'individus âgés de 13 à 17 ans ont aussi été notées. Par contre, dans ces deux études, les cas de DAFK n'incluaient pas exclusivement les DAFK de novo (56).

Plusieurs facteurs peuvent expliquer les différentes trajectoires de poids observées dans notre étude. Un ralentissement du gain de poids peut être lié à un retard pubertaire chez les enfants qui présentent une anomalie du métabolisme du glucose. Il est documenté que la puberté peut être retardée chez les individus avec FK et qu'elle pourrait l'être encore plus en présence d'une anomalie du métabolisme du glucose (82, 114). Il est possible que vers l'âge de 11 ans, certains enfants NGT avaient déjà commencé leur puberté et expérimentaient une hausse plus importante de leur poids, venant conséquemment accentuer les différences de poids observées à partir de cet âge par rapport aux groupes IGT/INDET/DAFK. Toutefois, comme aucune information sur le stade pubertaire des enfants n'a été colligée dans notre étude, nous ne sommes pas en mesure de valider cette hypothèse.

Les effets de la déficience insulinaire combinée au début de la puberté pourraient également expliquer les variations observées dans les trajectoires de poids. L'entrée à la puberté chez les enfants non-FK et ne souffrant d'aucun problème de santé se produit généralement entre 8 et 14 ans (115). Lors de la puberté, l'insuline est plus que jamais sollicitée en raison de ses propriétés anaboliques (116). Or, un manque d'insuline est associé à une hausse du catabolisme protéique qui peut nuire au gain de masse maigre en période de croissance (62). Nous remarquons que les enfants DAFK de notre cohorte présentent des niveaux sanguins d'insuline à jeun légèrement plus faibles que les autres groupes. Bien que les niveaux d'insuline suite au test d'HGOP soient similaires aux enfants NGT, les glycémies, elles, sont nettement plus élevées, ce qui suggère également une possible résistance aux effets de l'insuline. Tel qu'observé chez les ceux souffrant du diabète de type 1, il se pourrait que cette résistance aux effets anaboliques de l'insuline mène à l'augmentation de la protéolyse et au renouvellement continu des protéines tissulaires contribuant ainsi à créer un état catabolique (117, 118). Ces

effets de la résistance à l'insuline peuvent également contribuer au ralentissement du gain pondéral en période de croissance.

Un autre mécanisme pouvant expliquer ce ralentissement de gain pondéral est la présence d'inflammation systémique qui a pour effet d'augmenter la dépense énergétique basale (119). En effet, l'hyperglycémie est reconnue pour avoir des effets pro-inflammatoires et les trajectoires de glycémies, à jeun mais surtout post-HGOP, nous montrent que les enfants avec anomalies du métabolisme du glucose ont des glycémies plus élevées qui se distinguent de celles des enfants NGT(120).

Les modèles de Cox n'ont pas détecté d'association entre le score Z du poids et la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose. Nous pourrions expliquer cette absence d'association significative par la taille échantillonnale limitée dans chacune des catégories de statut glycémique ou encore par le fait que les différences de scores Z étaient trop faibles entre le groupe NGT et les catégories IGT/INDET/DAFK pour être statistiquement différentes. Contrairement aux études antérieures ayant rapporté une diminution du poids précédant la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose, de telles observations n'ont pu être confirmées dans notre étude (62, 75, 78). L'utilisation de différents critères pour diagnostiquer et catégoriser le type d'anomalie du métabolisme du glucose pourrait expliquer la discordance des résultats. De plus, ces études n'incluaient pas une aussi longue période d'observation précédant la survenue de l'IGT/INDET/DAFK, ce qui peut avoir augmenté leur chance d'observer des différences significatives puisque moins de données étaient prises en compte dans les analyses.

5.2.2. La taille

Les évolutions longitudinales de la taille et des scores Z de la taille étaient très similaires entre les quatre groupes de tolérance au glucose. On remarque que les scores Z de la taille du groupe DAFK sont inférieurs à ceux des autres groupes. Cette différence est présente dès le premier suivi, mais s'accroît vers l'âge de 13 ans.

Par contre, les trajectoires de tailles ne nous permettent pas d'observer s'il y a véritablement eu une diminution de la vitesse de croissance pour les groupes IGT/INDET/DAFK avant la survenue de l'anomalie du métabolisme du glucose. À partir de 14 ans, la vitesse de croissance moyenne semble ralentir pour les quatre groupes tel que démontré par la présence d'un léger plateau. En effet, après l'âge de 3 ans, la vitesse de croissance annuelle de tous les groupes augmentait en moyenne d'environ 5 cm par année (NGT : 5,31 cm; IGT : 5,14 cm; INDET : 5,06 cm; DAFK : 5,09 cm). Ce n'est qu'à partir de 14 ans que la vitesse de croissance s'est atténuée à environ 3 cm (NGT : 3,66 cm; IGT : 3,53 cm; INDET : 3,58 cm; DAFK : 3,73 cm) pour ensuite devenir beaucoup plus faible jusqu'à 18 ans où une augmentation annuelle moyenne de moins de 1cm (NGT : 0,53 cm; IGT : 0,33 cm; INDET : 0,72 cm; DAFK : 0,72 cm) par année était observable. Nos résultats vont à l'encontre d'études antérieures où un ralentissement de la vitesse de croissance est documenté avant la survenue du DAFK (75, 82, 121). Dans leur étude, Cheung et al. ont documenté la vitesse de croissance deux ans avant et après le diagnostic du DAFK et ont remarqué un ralentissement de la vitesse de croissance. Par contre, contrairement à notre étude, ces observations ponctuelles ne permettaient pas d'observer ni de comprendre l'évolution longitudinale des vitesses de croissance avant le développement d'une anomalie du métabolisme du glucose (82). L'un des facteurs pouvant expliquer cette différence de résultats est la difficulté d'estimation et de comparaison de la vitesse de croissance en période de puberté (122, 123). Lorsque les enfants entrent dans leur période pubertaire, ils ont une poussée de croissance qui survient à des moments différents. Il est possible que, dans notre étude, la poussée de croissance ait masqué un quelconque ralentissement de la vitesse de croissance précédant la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose.

Étant donné la grande variabilité des scores Z de la taille tel que démontré par les écarts-types dans la figure 4D, nous devons interpréter l'évolution des scores Z de la taille avec vigilance. Ceci étant dit, similairement à notre étude, Terliesner et al. ont observé une taille inférieure dans le groupe ayant développé le DAFK plusieurs années avant l'apparition de la comorbidité comparativement au groupe contrôle (75). Selon leurs résultats, les tailles du groupe contrôle au point de départ de la période étudiée étaient déjà supérieures au groupe DAFK. La différence des tailles entre les deux groupes s'est ensuite accentuée en s'approchant du moment du diagnostic du DAFK.

Dans notre étude, au moment du diagnostic d'anomalie du métabolisme du glucose (vers 14 ans), nous avons remarqué une différence statistiquement significative entre les moyennes des scores Z de la taille des groupes DAFK et NGT (-1,1 (-1,7 – -0,7) vs. -0,6 (-1,1 – 0,1) respectivement). Dans le même ordre d'idées, Bizzarri et al. ont observé une diminution importante de la taille finale d'enfants DAFK à l'âge de la puberté comparativement au groupe NGT. Par contre, leur étude n'incluait que 17 cas de DAFK (121).

De plus, une association inverse entre la taille et le développement du DAFK a été obtenue dans les modèles de Cox. En effet, l'augmentation d'un écart-type du score Z de la taille est associée à une diminution de 50% du risque de développer le DAFK dans le modèle ajusté. Les mesures de la taille reflètent la croissance des enfants et le statut nutritionnel. Ainsi, une taille adéquate indique habituellement un bon état de santé en général et l'absence de malnutrition. L'association inverse entre le risque de développer le DAFK et le score Z de la taille s'explique donc par le fait qu'en général, plus un enfant grandit bien et respecte sa courbe de croissance, meilleur est son état de santé général et moins il est à risque de développer le DAFK. Alternativement, l'insuffisance insulinaire peut aussi avoir un impact négatif sur la croissance. Chez les enfants et adolescents atteints de diabète de type 1, des niveaux diminués d'*Insulin-like growth factor-1* (IGF-1) et des niveaux augmentés d'*Insulin-like growth factor binding protein-1* (IGFBP-1) affectaient négativement la croissance. L'IGF-1 est une hormone connue pour ses effets anaboliques sur la croissance alors que l'IGFBP-1 est connue pour réduire la bioactivité de l'IGF-1, ce qui est défavorable à la croissance. L'insuline module l'expression du gène de la protéine IGF-1 et IGFBP-1. Elle augmente l'expression du gène de l'IGF-1 et diminue celle du gène de l'IGFBP-1. Ainsi, une déficience en insuline entraîne la diminution des niveaux d'IGF-1 et moins d'inhibition de l'expression du gène de l'IGFBP-1 ce qui pourrait avoir pour effet de ralentir la croissance des enfants (124-127).

À l'opposé, aucune association statistiquement significative n'a été observée entre le score Z de la taille et la survenue de l'IGT et de l'INDET lorsque comparée au groupe NGT. Un ralentissement de la vitesse de croissance est un signe clinique plus tardif d'un état nutritionnel compromis. En n'observant une association qu'avec le groupe DAFK, il se peut qu'un ralentissement de la croissance staturale survienne que chez les plus malades, chez ceux ayant un état clinique plus détérioré et chez ceux ayant une déficience insulinaire plus prononcée. Il

demeure toutefois étonnant de trouver une association significative avec la taille, mais pas avec le poids chez les DAFK. Le poids est plus sensible à l'influence d'autres facteurs et peut être très variable (p.ex. rétention d'eau, constipation, diarrhée sévère etc.) tandis que la taille reflète plutôt un état nutritionnel à long terme. Les grandes variations de poids entre les groupes pourraient expliquer l'absence d'une association significative entre le poids chez les DAFK par rapport aux NGT. De plus, il est proposé que les patients avec FK souffrant d'une déficience insulinaire exocrine développent un mécanisme compensatoire consistant en une augmentation de la sensibilité périphérique à l'insuline menant à une meilleure utilisation du glucose périphérique (128). Ce phénomène laisse croire que, jusqu'à une certaine limite, le corps est en mesure de contrebalancer les effets de l'insuffisance insulinaire pour atténuer l'état de catabolisme et ainsi, la perte de masse maigre et adipeuse. L'association entre le poids et le développement du DAFK pourrait donc survenir plus tardivement dans l'évolution de la comorbidité.

5.3. Marqueurs cliniques de nature pulmonaire

5.3.1. La capacité vitale forcée (CVF) et le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)

La comparaison des trajectoires de CVF et de VEMS ne révèle aucune différence notable entre les quatre groupes de tolérance au glucose. Toutefois, les écart-types très élevés nous indiquent une grande variabilité des résultats obtenus. Plusieurs circonstances peuvent expliquer cette variabilité. En effet, les résultats au test de fonction pulmonaire sont très sensibles aux facteurs externes. Par exemple, la présence d'allergies en haute saison ou encore l'utilisation d'une mauvaise technique de l'enfant lors du test de spirométrie peuvent influencer les résultats obtenus sans oublier la détérioration de la fonction pulmonaire qui survient avec l'âge et qui peut être très variable d'un individu avec FK à l'autre.

Pour ce qui est de l'association entre les paramètres de la fonction pulmonaire et la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose, une association entre l'augmentation du VEMS et la diminution du risque de développer le DAFK dans le modèle non-ajusté a été

observée. Par contre, une fois les modèles ajustés, aucune association n'a été démontrée entre les groupes NGT et IGT/INDET/DAFK, ce qui infirme notre hypothèse initiale. Cette perte de signification dans le modèle ajusté indique que l'association entre le VEMS et la survenue du DAFK était médiée par les autres variables incluses dans le modèle.

Plusieurs chercheurs ont observé une détérioration inexplicée des fonctions pulmonaires jusqu'à quatre ans avant l'apparition du DAFK (50, 75, 78, 79, 112). Lors d'une étude rétrospective, Milla et al. ont même conclu que le déclin du statut pulmonaire était fortement corrélé au degré de tolérance au glucose (50, 79, 112). Certains mécanismes ont été avancés pour expliquer cette association dont le catabolisme protéique secondaire à la déficience en insuline qui pourrait mener à une faiblesse et une perte de muscles tels le diaphragme et les muscles intercostaux et entraîner une diminution de la fonction pulmonaire (129). D'autres suggèrent qu'en créant un environnement propice à la colonisation bactérienne et aux infections pulmonaires récurrentes, l'hyperglycémie chronique contribue aussi à la détérioration de la fonction pulmonaire (75, 76). La discordance entre nos résultats et ceux obtenus dans les études antérieures peut s'expliquer par les résultats des tests de spirométrie qui étaient très variables, ce qui peut avoir réduit nos chances d'observer des différences significatives entre nos groupes. De plus, notre étude incluait beaucoup d'enfants en bas âges contrairement à d'autres études qui incluaient un plus petit nombre d'enfants souvent d'âges plus avancés. Plus l'enfant est jeune, plus il est difficile de bien maîtriser la technique pour effectuer le test correctement, ce qui a pu avoir eu un impact sur la fiabilité des données colligées. Une autre hypothèse pouvant expliquer l'absence d'association est la prise en charge clinique pouvant varier selon les individus. En effet, il est possible que les enfants souffrant d'une anomalie du métabolisme du glucose présentaient un profil clinique moins stable ayant nécessité un suivi professionnel plus rigoureux que les enfants NGT (fortes doses antibiotiques, suivi nutritionnel plus fréquent, ajustement fréquent des bronchodilatateurs, fréquence plus élevée des séances de physiothérapie respiratoire, etc.). Ces différences au niveau de la prise en charge ont également pu atténuer les différences de paramètres pulmonaires entre les groupes NGT et IGT/INDET/DAFK.

5.4. Marqueurs cliniques de nature nutritionnelle

5.4.1. Les taux sériques de rétinol, d'alpha-tocophérol et de 25-hydroxyvitamine D

De manière générale, l'évolution longitudinale des taux sériques de rétinol, d'alpha-tocophérol et de 25-hydroxyvitamine D sont similaires pour les IGT, les INDET, les DAFK et les NGT. Alors que les niveaux sériques de rétinol augmentent avec l'âge, les niveaux d'alpha-tocophérol et de 25-hydroxyvitamine D, eux, diminuent au fil des années. Cette augmentation des niveaux sériques de rétinol pourrait a priori sembler contre-intuitive. Le rétinol est surtout reconnu pour ses propriétés antioxydantes. Ainsi, considérant que le DAFK est une comorbidité dont la prévalence augmente avec l'âge et que l'hyperglycémie augmente l'inflammation laquelle favorise la survenue et le maintien du stress oxydatif (84), il aurait été attendu que les niveaux sériques de rétinol se déplètent avec le temps pour contrer ce stress oxydatif. Il est postulé que l'élévation des niveaux de rétinol est multifactorielle. La prise de suppléments de vitamine A à forte dose pourrait contribuer à l'élévation des taux de rétinol sériques. De plus, contrairement aux vitamines D et E, les sources alimentaires de rétinol sont moins limitées. En effet, on retrouve la vitamine A dans plusieurs aliments d'origine animale et le régime alimentaire nord-américain comporte plusieurs de ces aliments. Étant donné que les enfants avec FK suivent un régime à haute teneur énergétique et lipidique, il est attendu qu'une grande quantité d'aliments de source animale et renfermant beaucoup de vitamine A sont ingérés dans une journée (130). D'ailleurs, une étude évaluant les apports en vitamine A et la concentration de rétinol sérique chez 73 enfants avec FK a conclu que 78% des enfants avaient des apports en vitamine A excédant l'apport nutritionnel de référence (131). En effet, les enfants consommaient, en moyenne, 816 ± 336 μg d'équivalents d'activité rétinol, ce qui correspond à 165 ± 69 % de l'apport nutritionnel recommandé (131). Plus récemment, des résultats similaires ont été obtenus au sein d'un groupe de 32 patients avec FK où l'apport total moyen en vitamine A excédait l'apport maximal recommandé chez 69% des sujets (132).

Les modèles de Cox ajustés n'ont révélé aucune association entre les taux sériques de rétinol, d'alpha-tocophérol, de 25-hydroxyvitamine D et la présence d'une anomalie du métabolisme du glucose. La vitamine A jouerait un rôle essentiel dans le développement du

pancréas et particulièrement dans celui des cellules bêta responsables de la sécrétion d'insuline (133, 134) et son rôle dans le développement du diabète de type 1 et 2 est de plus en plus étudié (86). Des études réalisées sur des modèles animaux ont démontré qu'une déficience en vitamine A causait une destruction des cellules bêta et l'hyperglycémie (86, 135). Dans notre étude, les enfants avec FK ne souffrent pas de déficience en vitamine A en raison de la supplémentation qu'ils reçoivent.

L'absence d'une association entre les niveaux sanguins de 25-hydroxyvitamine D et une anomalie du métabolisme du glucose va à l'encontre des résultats d'une étude faite chez les enfants avec FK scandinaves. Dans cette étude, des niveaux sériques de 25-hydroxyvitamine D en deçà de 30 nmol/L étaient associés à la présence de DAFK (93). Nous pouvons expliquer cette discordance entre nos résultats et ceux de cette étude par le fait que plus d'enfants scandinaves souffrent de déficience en 25-hydroxyvitamine D en raison de la faible exposition aux rayons UV des enfants dans ces pays due à leur localisation géographique plus nordique. Par contre, nos résultats concordent avec ceux de Coriati et al. où les niveaux de 25-hydroxyvitamine D étaient similaires chez des adultes avec FK catégorisés en fonction de leur statut glycémique (NGT vs. IGT vs. DAFK) (95).

Nos résultats n'ont démontré aucune association entre les taux sériques d'alpha-tocophérol et les anomalies du métabolisme du glucose. À l'image du rétinol, l'alpha-tocophérol est surtout reconnu pour ses propriétés antioxydantes. Sachant que le stress oxydatif joue un rôle important dans le développement du diabète, il est justifié d'anticiper une association inverse entre les niveaux d'alpha-tocophérol et l'apparition d'une anomalie du métabolisme du glucose. Une étude effectuée chez des diabétiques de type 2 a observé des niveaux d'alpha-tocophérol diminués (136). Il a été postulé que des concentrations élevées d'alpha-tocophérol seraient associées à une diminution du risque de développer le diabète de type 2 dans la population non-FK (136). Dans un contexte de FK, selon notre modèle de Cox ajusté, nous n'avons pas observé d'association entre des taux diminués d'alpha-tocophérol et la présence d'une anomalie du métabolisme du glucose. Ceci pourrait être expliqué par la pathophysiologie distincte du diabète de type 2 et du DAFK. De plus, la supplémentation continue d'alpha-tocophérol, une pratique courante pour la population FK, mais plus rare dans la population non-FK, pourrait expliquer cette différence dans nos observations.

5.5. Marqueurs en lien avec le statut glycémique

5.5.1. L'hémoglobine glyquée (HbA1c)

La glycation de l'hémoglobine est un phénomène physiologique caractérisé par l'interaction non enzymatique entre une molécule de glucose et la portion N-terminale de la chaîne β de l'hémoglobine. Les niveaux sériques d'HbA1C reflètent le contrôle glycémique des deux à trois derniers mois (50, 137, 138).

Dans notre étude, les niveaux médians d'HbA1c au moment du diagnostic d'une anomalie du métabolisme du glucose ou du maintien d'un statut NGT étaient de 5,6 (5,4 – 5,8)% pour les NGT, 5,7 (5,4 – 5,9)% pour les IGT, 5,9 (5,5 – 6,0)% pour les INDET et 6,5 (6,1 – 7,3)% pour les DAFK ($p < 0.001$). Dans le volet prospectif d'une étude dont le but était d'observer les caractéristiques de 94 enfants avec FK selon leur niveau de tolérance au glucose, Solomon et al. ont obtenu une moyenne d'HbA1c semblable à la nôtre pour les groupes NGT et IGT (5,7% et 5,3%) (108). Par contre, la moyenne d'HbA1c du groupe DAFK était considérablement plus basse que celle observée dans notre étude (5,9%). Tel que mentionné précédemment, l'HbA1c est peu sensible et n'est pas toujours représentative du statut glycémique des individus avec FK (50, 54, 59), ce qui pourrait expliquer les divergences entre nos données et celles de l'étude de Solomon et al. Par contre, le fait que cette étude n'incluait que 3 cas de DAFK et 13 cas d'IGT limite grandement l'interprétation des données d'HbA1c. Plus récemment, Bizzarri et al. ont étudié l'impact du développement du DAFK sur plusieurs signes cliniques chez 17 enfants avec FK. À l'image des résultats que nous avons obtenus, une différence significative entre la moyenne d'HbA1c du groupe NGT et DAFK au moment du diagnostic a été rapportée dans leur étude ($5,0 \pm 0,18$ % vs. $6,9 \pm 0,7$ %, $p = 0,001$) (121).

En observant l'évolution longitudinale des moyennes d'HbA1c à travers le temps, nous remarquons que celles-ci évoluent de façon croissante dans les groupes INDET et DAFK et semblent se stabiliser après des augmentations plus modestes pour les groupes NGT et IGT, ce qui suggère une détérioration graduelle du contrôle glycémique des enfants avec FK au fil des années. La trajectoire des moyennes est assez similaire entre chacun des groupes jusqu'à l'âge

de 9 ans où les niveaux d'HbA1c du groupe DAFK commencent progressivement à se démarquer de ceux des autres groupes, ce qui concorde également avec les glycémies qui augmentent progressivement chez ce groupe. Ceci corrobore d'autres études ayant pour but d'évaluer la prévalence du DAFK dans la population pédiatrique où l'augmentation de la prévalence de cette comorbidité chez les enfants avec FK se produisait surtout vers l'âge de 10 ans (47, 63, 108, 119). D'ailleurs, l'Association Américaine du Diabète s'est basée sur ces études pour émettre les lignes directrices concernant le dépistage du DAFK qui devrait être fait annuellement à partir de l'âge de 10 ans (57). Dans l'étude la plus récente (47), seulement 2% des enfants avaient développé le DAFK avant 10 ans tandis que la prévalence augmentait à 19% entre 11 et 17 ans.

L'augmentation des niveaux d'HbA1c n'est pas un phénomène typique avec l'augmentation de l'âge. Dans une étude faite chez des enfants sains ne souffrant pas de diabète, les chercheurs ont conclu que l'HbA1c demeurerait relativement stable entre l'âge de 8 et 12 ans (139). En effet, l'HbA1c n'avait augmenté en moyenne que de 0,1%, ce qui suggère que les différences d'évolution des concentrations d'HbA1c observées dans notre étude ne sont pas liées au phénomène de croissance. Bien que les trajectoires de paramètres cliniques rapportées dans cette étude sont descriptives, nous remarquons que les enfants ayant développé un DAFK présentent des trajectoires de poids et de VEMS souvent inférieures à celles des autres groupes. De plus, les modèles de Cox non-ajusté révèlent une association inverse avec le VEMS et la taille. Collectivement, ces résultats suggèrent une détérioration de l'état clinique des enfants qui développent le DAFK tel que rapporté par d'autres (62, 75, 77-79, 82, 112).

Outre le DAFK, une hausse des niveaux d'HbA1c est également associée à un risque plus élevé de développer le statut INDET. Toutefois, dans notre étude, les niveaux d'HbA1c ne sont pas associés de manière significative au risque de développer une IGT. L'INDET et le DAFK étant des stades plus avancés d'anomalie du métabolisme du glucose, il est possible qu'au stade de l'IGT, les valeurs d'HbA1c ne soient pas assez différentes de celles du groupe NGT pour qu'une différence significative soit détectée. D'ailleurs, l'une des raisons pour lesquelles l'HbA1c est rarement considérée pour le dépistage du diabète dans la population FK est qu'elle ne serait pas un signe clinique assez sensible à de légères variations du statut glycémique (50, 54, 97). Finalement, la prise de certains médicaments tels les corticostéroïdes

peut avoir comme effet d'augmenter les glycémies (68). Ce type de médicaments est souvent utilisé lors des épisodes de surinfection pulmonaire. Nos observations suggèrent une détérioration de l'état clinique des enfants des catégories DAFK et INDET. Ainsi, il est possible que ces enfants aient eu recours plus fréquemment à ces médicaments ou à des doses plus élevées, ce qui a pu contribuer à augmenter les glycémies et les niveaux d'HbA1c. Ce constat demeure toutefois hypothétique puisque la prise de médicaments n'a pas été colligée dans notre étude.

Nos données indiquent la présence d'une association entre la concentration d'HbA1c et la survenue de l'INDET et du DAFK, ce qui concorde avec des données récemment publiées affirmant la validité de l'HbA1c pour détecter la présence du DAFK (97, 105). Chan et al. ont testé la validité de l'HbA1c chez une population FK comparativement à un groupe contrôle non-FK. Les glycémies enregistrées par un lecteur continu de glycémies ont été comparées aux valeurs d'HbA1c ce qui a permis de conclure que l'HbA1c ne sous-estimait pas la valeur réelle chez ceux atteints de FK (97, 105).

5.5.2. Les glycémies et insulínémies à jeun et 2h post-HGOP

Les trajectoires des glycémies à jeun sont similaires entre les quatre groupes jusqu'à l'âge de 13 ans où les glycémies commencent à varier davantage selon la catégorie de tolérance au glucose. À l'âge de 18 ans, tandis que les valeurs des patients IGT et NGT demeurent normales, les glycémies à jeun des groupes DAFK et INDET se situent au-delà de la valeur normale ($>7\text{mmol/L}$). Il est documenté que l'élévation des glycémies à jeun ne se produit qu'à des stades plus avancés du développement d'une anomalie du métabolisme du glucose (50).

À l'opposé, les glycémies obtenues 2h post-HGOP évoluent différemment pour chacun des groupes. Les moyennes augmentent avec l'âge pour les groupes INDET et DAFK, mais demeurent plutôt stables pour les groupes IGT et NGT. Les valeurs moyennes des glycémies 2h post-HGOP des groupes INDET et DAFK sont supérieures à celles des catégories IGT et NGT. D'ailleurs, elles se rapprochent de plus en plus du seuil permettant le diagnostic d'un DAFK soit $>11.1\text{ mmol/L}$ et ce, à partir de l'âge de 14 ans. Tel que mentionné précédemment, l'insuffisance insulínique causée par le dysfonctionnement des cellules bêta est un phénomène généralisé chez ceux atteints de FK (107, 108). Par contre, en présence d'une anomalie du

métabolisme du glucose, les conséquences de la déficience en insuline sont encore plus prononcées. C'est d'ailleurs ce qui est observé dans notre étude à partir de 14 ans lorsque les glycémies 2h post-HGOP sont plus élevées pour les INDET et les DAFK. En effet, lors d'un test d'HGOP, l'élévation de la glycémie 2h post-HGOP est principalement due au délai de sécrétion de l'insuline (140). Quant au rôle de la résistance à l'insuline dans l'hyperglycémie suivant l'ingestion du bolus de dextrose, celui-ci est secondaire à la déficience insulinique et semble être mieux connu seulement dans les situations de stress important (p. ex. exacerbations pulmonaires et prise de corticostéroïdes) (30).

Dans nos modèles de Cox, des associations statistiquement significatives ont été notées entre les glycémies à jeun et 2h post-HGOP et la survenue du DAFK. Ces résultats reflètent bien les connaissances actuelles suggérant l'utilisation du test HGOP pour le dépistage de DAFK (30). Les résultats aux tests HGOP ont été démontrés assez sensibles à la présence du DAFK, mais pas pour dépister d'autres catégories d'anomalie du métabolisme du glucose tel que démontré par nos résultats. En effet, l'inexistence d'une association entre les résultats des tests HGOP et la survenue de l'INDET et de l'IGT laisse soupçonner que ce test ne serait pas assez sensible pour détecter la présence d'un état prédiabétique. En effet, la mesure des glycémies deux heures après l'ingestion d'un bolus de dextrose ne permet pas de détecter les fluctuations glycémiques se produisant avant deux heures (141). Pour cette raison, le port d'un lecteur mesurant la glycémie en continu serait privilégié pour la détection du prédiabète bien que cette méthode est dispendieuse. Ce constat met l'accent sur l'importance de considérer plusieurs signes cliniques pour le dépistage de la présence d'une anomalie du métabolisme du glucose puisque le test HGOP pourrait parfois être insensible à la présence d'une anomalie du métabolisme du glucose à un stade moins avancé (IGT et INDET).

5.6. Estimation du moment de la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose en fonction de certaines caractéristiques de la population

Les courbes de Kaplan-Meier nous ont permis de documenter l'influence de certaines caractéristiques de la population à l'étude sur la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose. Nos résultats démontrent que, dans notre échantillon, la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose n'est pas liée au sexe, au statut pancréatique, à la mutation du gène CFTR et à l'âge au moment du diagnostic de la FK.

5.6.1. Le sexe

Les courbes de Kaplan-Meier chez les garçons et les filles avec FK montrent qu'il n'existe pas de différence significative pour le moment de l'apparition de l'IGT, de l'INDET et du DAFK entre les sexes. Ces résultats concordent partiellement avec ceux de l'étude de Moran et al. qui observait entre autres l'influence du sexe sur le développement du DAFK chez 872 enfants et adultes avec FK. Seule une différence entre les sexes relative au développement du DAFK chez l'adulte avec FK entre 30 et 39 ans a toutefois été notée (47). Ceci laisse croire que l'influence du sexe sur le développement du DAFK pourrait se manifester à l'âge adulte et moins dans la période pédiatrique. D'autres études ont démontré un risque plus élevé de DAFK chez les femmes que les hommes avec FK (19, 55, 56). Dans leur étude longitudinale incluant 3 275 individus avec FK, Adler et al. ont déterminé que les femmes de tout âge confondu présentaient 60% plus de risques de développer le DAFK. Ces chercheurs proposaient l'entrée pubertaire hâtive des filles et ses effets sur la résistance à l'insuline comme explication à leurs résultats. Les mécanismes à l'origine de cette différence entre les sexes sont largement incompris, mais il est postulé que les différences hormonales entre les hommes et les femmes pourraient être une explication. Par exemple, l'estrogène exercerait un impact négatif sur les fonctions de la protéine CFTR des cellules épithéliales des voies respiratoires ce qui pourrait compromettre encore plus l'état de santé des femmes avec FK que les hommes (142). L'influence du sexe sur la présence d'une anomalie du métabolisme du glucose demeure un sujet controversé qui nécessite davantage d'études afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à cette différence de

prévalence entre les hommes et les femmes. Toutefois, nos résultats suggèrent que cette différence de sexes n'origine pas des années pédiatriques, mais s'accentuerait plutôt durant l'âge adulte.

5.6.2. Le statut pancréatique et la mutation du gène CFTR

De manière inattendue, ni le statut pancréatique, ni la mutation du gène CFTR n'influence la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose dans notre étude. Pourtant, l'influence de la mutation génétique et du statut pancréatique sur le développement d'une anomalie du métabolisme du glucose est bien documentée (30). En effet, un enfant est plus à risque de développer le DAFK lorsqu'il souffre d'insuffisance pancréatique et d'une mutation plus sévères du gène CFTR (p. ex. homozygote pour la mutation $\Delta F508$), soit la grande majorité des enfants avec FK de notre cohorte. Le pancréas étant le principal organe impliqué dans le développement du diabète, il est incontestable qu'une insuffisance pancréatique prédispose à une anomalie du métabolisme du glucose. En présence d'une insuffisance pancréatique, il y a diminution de la réponse normale de suppression du glucagon et de la réponse de l'incrétine en plus de la destruction graduelle des cellules bêta du pancréas, ce qui résulte en une diminution de la sécrétion d'insuline (46, 140, 143).

L'absence d'association entre le statut pancréatique et le type de mutations du CFTR est probablement due aux caractéristiques relativement homogènes de notre échantillon. En effet, la majorité des enfants de notre étude était homozygote pour la mutation $\Delta F508$ et souffrait d'une insuffisance pancréatique. Ainsi, la taille des sous-groupes d'enfants pancréatico-suffisants et d'enfants non homozygotes pour la mutation $\Delta F508$ était trop faible pour nous permettre de détecter l'impact de ces paramètres sur la survenue des différentes catégories d'anomalie du métabolisme du glucose.

5.6.3. L'âge au diagnostic de la FK

Nous avons aussi comparé l'influence de l'âge au moment du diagnostic de la FK sur le développement d'une anomalie du métabolisme du glucose. Les enfants étaient divisés en deux catégories soit ceux ayant été diagnostiqués de la FK avant l'âge de 1 an et ceux ayant été diagnostiqués après l'âge de 1 an. Normalement, seules les formes atypiques et/ou les manifestations moins graves de la FK sont diagnostiquées plus tardivement dans l'enfance. Nous avons postulé que la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose pourrait différer selon l'âge au diagnostic puisqu'un diagnostic précoce reflète habituellement une forme plus grave et une durée plus longue de la maladie, ce qui peut être des facteurs prédisposant au développement d'une anomalie du métabolisme du glucose. Or, nous n'avons pas observé de différence significative de l'évolution de la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose selon l'âge au diagnostic de la FK. Il se peut également que les enfants diagnostiqués à un plus jeune âge aient possiblement bénéficié d'une meilleure prise en charge que les enfants avec FK diagnostiqués plus tardivement. De telles observations n'ont pas été rapportées précédemment, ce qui ne nous permet pas de comparer nos résultats avec la littérature existante.

Ce résultat peut être causé par la faible taille de la sous-population diagnostiquée de la FK après l'âge de 1 an. Il se peut aussi qu'en présence d'une forme atypique de la FK, le diagnostic officiel de la FK ait été retardé et l'enfant ait vécu plusieurs mois avec les symptômes de la FK sans que ceux-ci n'aient été traités. Parfois l'état de santé général de l'enfant s'est beaucoup détérioré avant d'initier la prise en charge de la maladie FK. De plus, les traitements et la prise en charge des formes atypiques de FK sont beaucoup moins établis que ceux de la forme plus classique de la maladie (3). Certains suggèrent que les enfants ayant souffert de malnutrition pendant l'enfance ont des risques plus élevés de développer le diabète à l'adolescence et à l'âge adulte (144). Dans les cas de FK atypique où le diagnostic est retardé, il se pourrait aussi que certains enfants aient également souffert de malnutrition. Tous ces éléments peuvent expliquer pourquoi le groupe diagnostiqué de la FK après 1 an n'est pas nécessairement protégé de la survenue d'une anomalie du métabolisme du glucose.

5.7. Pertinence clinique

Ce projet a comme but principal d'identifier des marqueurs cliniques associés au développement d'une anomalie du métabolisme du glucose chez des enfants avec FK. La réalisation de ce projet de recherche est un avancement vers l'objectif ultime qui est de pouvoir cibler et améliorer la prise en charge des enfants à risque de développer le DAFK. À ce jour, les tests de dépistage du DAFK sont effectués dès l'âge de 10 ans à l'aide du test d'HGOP. Bien que celui-ci soit le plus utilisé présentement pour le diagnostic du DAFK, il peut être laborieux et difficile à administrer aux jeunes enfants. En approfondissant nos connaissances sur les signes précurseurs liés à l'apparition du DAFK, d'autres méthodes de dépistage pourraient être développées et administrées plus tôt dans le développement de l'enfant atteint de FK. Par exemple, tout comme le formulaire d'Évaluation Subjective Globale de la malnutrition, un outil de dépistage d'une anomalie du métabolisme du glucose basé sur l'évolution de plusieurs signes cliniques (HbA1c, taille, VEMS) pourrait être développé. L'évolution longitudinale des signes précurseurs à l'apparition d'une anomalie du métabolisme du glucose assure une meilleure compréhension des fluctuations de certains paramètres cliniques, ce qui pourrait permettre d'initier précocement un plan d'intervention dans le but d'atténuer ou de retarder la détérioration clinique et l'émergence de cette comorbidité. Les résultats de cette étude pourraient par exemple justifier la mise en place d'études d'intervention nutritionnelle visant à prévenir le déclin de certains paramètres anthropométriques associés à la survenue du DAFK.

Une meilleure connaissance des signes cliniques qui précèdent la survenue du DAFK ou d'une autre anomalie du métabolisme du glucose pourrait encourager les professionnels à soumettre le patient au test de dépistage précocement et être plus alerte à la survenue du DAFK. Considérant que la FK est une condition complexe qui requiert beaucoup de soins, un dépistage précoce du DAFK pourrait permettre un meilleur contrôle glycémique, protéger contre le déclin des fonctions respiratoires et ultimement améliorer la qualité de vie des patients avec FK et de leurs aidants.

5.8. Forces et limites de l'étude

À notre connaissance, notre étude est la première à avoir été faite sur une aussi longue période de temps et incluant plusieurs catégories de tolérance au glucose (DAFK, IGT et INDET). Nos résultats permettront de faire avancer les connaissances sur l'état clinique des enfants avec FK qui développent une anomalie du métabolisme du glucose notamment au stade prédiabétique où très peu de données sont disponibles.

Nous sommes conscients qu'un devis d'étude rétrospectif comporte plusieurs limites en lien notamment avec la collecte des données. L'une des limites importantes est la présence de données manquantes. La maladie FK implique une prise en charge très importante où les enfants sont normalement suivis à tous les trois à quatre mois à la clinique externe de fibrose kystique du CHUSJ (sans compter les hospitalisations et d'autres visites avec différents médecins spécialistes). Ainsi, il n'était pas rare qu'un enfant ne se présente pas à ses rendez-vous annuels où les prises de sang et les tests d'HGOP étaient faits. Pour les analyses, nous avons partiellement contourné cette limite en ayant recours à l'expertise d'un biostatisticien qui a effectué l'imputation des données manquantes.

Dans le même ordre d'idées, les données manquantes pouvaient aussi être dues à des pertes au suivi. Afin de vérifier la possibilité que seulement les enfants avec FK les plus malades aient été inclus dans l'étude (plus à risque de développer le diabète), ce qui aurait engendré un biais, nous avons vérifié la liste des décès. Ainsi, parmi notre cohorte de 281 patients, seulement quatre décès ont été constatés, dont deux sont survenus suite au transfert au centre adulte. Pour ce qui est des deux autres décès, un seul décès était associé à la FK. L'autre décès constaté au CHUSJ a été causé par un cancer. Dans les deux cas, les données ont cessé d'être colligées avant la date du diagnostic de la maladie ou d'une grave détérioration de l'état de santé de l'enfant. Une autre cause fréquente des pertes au suivi était les déménagements engendrant un transfert dans un autre centre hospitalier. Encore ici, les données étaient colligées jusqu'au déménagement.

Comme notre étude s'étend sur une très longue période de temps qui couvre près de quatre décennies, il ne faut pas exclure « l'effet du temps (*era effect*) » comme limite potentielle. Par exemple, même si une grande majorité des données colligées provenaient du CHUSJ, les techniques de dosage des vitamines A, E et D et leur sensibilité ont pu évoluer au gré des années.

La méthode de dosage de l'HbA1c n'a pas toujours été celle de la compagnie TOSOH. Avant cela, le CHUJS utilisait, entre autres, la méthode automatisée immunoturbidimétrique de Beckman Coulter. La méthode HPLC de la compagnie TOSOH a des coefficients de variation <3% tandis que la méthode de Beckman Coulter a des coefficients de variation d'environ 7-8%. Un autre élément permettant de différencier ces deux méthodes de dosage est la capacité supérieure de la méthode TOSOH à déceler la présence de variants d'hémoglobine qui peuvent interférer et fausser les résultats. Une combinaison de ces facteurs pourrait avoir influencée les données d'HbA1c colligées à travers les années puisque la méthode de Beckman Coulter est moins précise et plus sensible aux variants d'hémoglobine. D'autres éléments concernant la prise des mesures peuvent aussi avoir influencé les résultats tels le changement d'instruments de mesure du poids et de la taille et le roulement du personnel prenant les mesures. Par contre, lorsque possible, nous avons tenté d'uniformiser les mesures colligées. Par exemple, la formule de conversion utilisée pour exprimer les données de fonction pulmonaire de litres en pourcentage a souvent changé depuis 1983. Pour uniformiser ces données, nous avons colligé les résultats en valeurs absolues (litres) puis appliqué la même formule de conversion à tous les patients. Enfin, la prise en charge des patients avec FK a grandement évolué depuis 1983 tel que le démontre la hausse marquée de l'espérance de vie. L'avancement des connaissances et une pharmacothérapie plus efficace ont certainement contribué à améliorer certaines variables tels le poids, la taille et la fonction pulmonaire, ce qui a pu causer une plus grande variabilité de nos résultats. Pour contourner l'effet du temps, il aurait fallu effectuer nos analyses en stratifiant notre échantillon en fonction par exemple de la durée médiane d'observation (1983-2018; durée médiane de 17,5 ans). Toutefois, notre taille d'échantillon était trop restreinte pour effectuer une telle stratification.

Une autre limite de notre étude est le manque de certains renseignements cliniques pouvant affecter soit l'état nutritionnel soit le statut glycémique. Par exemple, il aurait été intéressant d'avoir de l'information sur l'adhérence au traitement (prise d'enzymes pancréatiques, exécution des séances de physiothérapie etc.), les apports nutritionnels (prises de suppléments nutritionnels, patrons d'alimentation, besoin de support nutritionnel par voie entérale), la fréquence d'épisodes de surinfection pulmonaire, la pratique d'activité physique ainsi que plus de détails sur le moment d'entrée à la puberté de chaque enfant et la médication. De plus, la mesure de la glycémie 1h post-HGOP n'étant pas communément faite au CHUSJ,

nous n'avions pas été en mesure d'appliquer la définition émise par le consensus des experts pour catégoriser les enfants souffrant de FK avec INDET. Par contre, bien que notre étude n'utilisait pas les mêmes critères que d'autres études, nous considérons que notre définition de l'INDET était conservatrice ce qui nous a permis de comparer nos résultats à d'autres et ce, malgré nos définitions différentes de l'INDET. En effet, nos critères d'INDET inclut les enfants ayant obtenus un résultat 2h post-HGOP $\geq 11,1$ mmol/L, qui n'a pas été répété lors du test contrôle subséquent. Nous considérons que si les niveaux de glycémie post-HGOP demeurent supérieurs à 11,1 mmol/L deux heures suivant l'ingestion du dextrose, la glycémie 1h post-HGOP devait être $\geq 11,1$ mmol/L.

Finalement, comme nous cessions de colliger les données au moment du diagnostic d'une anomalie du métabolisme du glucose, notre devis ne nous permet pas de déterminer si un statut IGT ou INDET prédispose à la survenue du DAFK. Pour la même raison, nous n'avons pas non plus de données sur l'impact de la prise en charge du diabète (ex : initiation d'un traitement à l'insuline) sur les paramètres cliniques et leurs trajectoires.

5.9. Perspectives futures

Pour pallier à certaines des lacunes mentionnées précédemment, il serait pertinent de faire une étude prospective nous permettant d'obtenir d'autres informations pertinentes, mais non-colligées dans cette étude tels l'adhérence aux traitements, le niveau d'activité physique, les habitudes alimentaires, le nombre d'épisodes de surinfections pulmonaires, le stade pubertaire et la prise de médicaments pouvant influencer les glycémies. L'étude devrait suivre les patients à partir de l'âge de 10 ans (âge où le dépistage du DAFK commence) jusqu'à 25 ans. Cette période de temps peut sembler longue, mais étant donné que les patients avec FK ont des consultations régulières et sont suivis de près par les professionnels de santé, cette durée d'observation est réaliste. De plus, en assurant la collecte de données jusqu'à 25 ans, nous augmentons les chances d'observer le développement d'une anomalie du métabolisme du glucose. Le devis prospectif de cette étude permettra aussi de diminuer les données manquantes en plus de s'assurer de l'uniformité de la collecte de données. Cette étude permettrait un maillage intéressant entre le milieu pédiatrique et adulte et pourrait aussi être multicentrique

afin d'augmenter la taille des sous-groupes IGT et INDET pour pouvoir confirmer les associations que nous avons observées.

À plus grande échelle, une révision des critères de dépistage d'une anomalie du métabolisme du glucose pourrait être faite pour les personnaliser à la population FK. Présentement, les critères de dépistage du DAFK sont les mêmes pour le diagnostic du DAFK et du diabète de type 2. L'un des problèmes que nous avons rencontré lors de l'analyse de nos résultats est la grande variabilité des critères de diagnostic du DAFK et des autres catégories d'anomalie du métabolisme du glucose. En révisant les critères pour mieux les adapter à la population FK, le dépistage et la classification de l'anomalie du métabolisme du glucose seront plus précis, ce qui permettrait aussi de mieux reconnaître la présence d'un prédiabète chez ceux atteints de FK.

Dans le même ordre d'idées, il serait intéressant d'évaluer la combinaison des résultats des tests d'HGOP (le test de dépistage actuellement préconisé), et de signes cliniques d'intérêt pour raffiner le dépistage d'anomalies du métabolisme du glucose. À la lumière de nos résultats, l'HbA1c, la taille et le VEMS sont des signes cliniques potentiels à suivre longitudinalement puisqu'ils sont associés à la survenue du DAFK.

Nos données ayant été colligées chez des enfants qui n'étaient pas traités avec les nouveaux correcteurs et modulateurs du CFTR, il sera intéressant de comparer l'effet de ces traitements sur nos marqueurs cliniques et la survenue d'anomalies du métabolisme du glucose.

Dans le cadre de notre étude, nous n'avons pas été en mesure de déterminer les valeurs d'HbA1c associées au risque de développer une anomalie du métabolisme du glucose, mais avons trouvé une association entre l'augmentation de l'HbA1c durant les années précédant le diagnostic du DAFK et sa survenue. Notre étude est donc novatrice dans la mesure où nous avons identifié un signe précurseur à la venue du DAFK, contrairement aux autres types de diabète où les niveaux d'HbA1c sont plutôt utilisés comme marqueur du contrôle glycémique lorsque la maladie est établie. L'HbA1c est donc un signe clinique à suivre de près pour la population FK puisqu'elle est mesurée au moins une fois par année chez chaque enfant et ce, dès le diagnostic. L'intervention pour la mesure de l'HbA1c (prélèvement sanguin lors du suivi habituel) est moins fastidieuse que l'HGOP où l'enfant doit attendre plusieurs heures et ingérer

du dextrose. Les valeurs d'HbA1c sont donc normalement plus facilement obtenues que celles du test d'HGOP. Ainsi, les chances de détecter la présence d'anomalies du métabolisme du glucose avec l'HbA1c sont augmentées si celle-ci est suivie de manière longitudinale. L'HbA1c pourrait aussi être utilisée chez les enfants de moins de 10 ans ou encore, avec ceux qui sont incapables de compléter le test d'HGOP. Toutefois, nous ne pouvons exclure la possibilité qu'une hausse des niveaux d'HbA1c indique un dommage irréversible du pancréas endocrin secondaire à la maladie de la FK. Il serait donc intéressant, à titre de perspectives futures, d'évaluer l'efficacité d'une intervention nutritionnelle et/ou non-nutritionnelle initiée dès que les niveaux d'HbA1c commencent à augmenter et ce, dans le but de permettre un meilleur contrôle de ces niveaux et de retarder la survenue du DAFK. Ceci nous permettrait de voir si la trajectoire d'apparition du DAFK peut être altérée par une intervention ciblant l'HbA1c.

6. Conclusion

Les anomalies du métabolisme du glucose sont particulièrement étudiées chez l'adulte avec FK et les connaissances sur l'apparition de ces anomalies de même que sur les signes cliniques précurseurs survenant durant les années pédiatriques sont limitées. Ce projet a permis de pallier partiellement à ces lacunes en documentant l'évolution de divers paramètres cliniques dans les années précédant l'apparition d'une anomalie du métabolisme du glucose et en identifiant des paramètres cliniques associés au risque de développer ces anomalies chez les enfants avec FK.

À ce jour, les tests de dépistage du DAFK sont effectués qu'à partir de l'âge de 10 ans à l'aide du test d'HGOP. La connaissance des signes précurseurs liés à l'apparition du IGT/INDET/DAFK permettrait aux professionnels de porter une attention particulière à l'état de santé de l'enfant avant que celui-ci ne développe une anomalie du métabolisme du glucose et d'initier précocement un plan d'intervention qui pourrait permettre d'atténuer ou de retarder la détérioration clinique et l'émergence de l'anomalie.

Considérant que la FK est une condition complexe requérant beaucoup de soins et dont l'espérance de vie ne cesse de croître, améliorer la qualité de vie des patients atteints de DAFK et de leurs aidants tôt dans l'évolution de la maladie est primordial.

7. Bibliographie

1. Fibrose Kystique Canada. À propos de la fibrose kystique 2017 [Tiré de : <http://www.fibrosekystique.ca/about-cf>].
2. Fibrose Kystique Canada. Un monde sans fibrose Kystique : Rapport annuel de 2017-2018, 2018.
3. Makni H, Blancquaert IR, Laberge AM. Enjeux liés au diagnostic et à la prise en charge initiale des enfants atteints de la fibrose kystique au Québec. Forum délibératif sur la fibrose kystique : Synthèse des connaissances. 2012. Rapport de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). 1560. 316 pages.
4. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(5):475-82.
5. 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.* 1989;245(4922):1059-65.
6. 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.* 1989;245(4922):1066-73.
7. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science.* 1989;245(4922):1073-80.
8. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Jr., Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society.* 2008;7(3):179-96.
9. Grossman S, Grossman LC. Pathophysiology of cystic fibrosis: implications for critical care nurses. *Crit Care Nurse.* 2005;25(4):46-51.
10. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1992-2001.
11. Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A. Cystic Fibrosis in the 21st Century. Chris T. Bolliger CT, editor: Karger; 2006.
12. Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic fibrosis: a 2002 update. *The Journal of pediatrics.* 2002;140(2):156-64.

13. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):158-63.
14. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-31.
15. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of pediatrics*. 2017;181S:S4-S15 e1.
16. Levy H, Farrell PM. New challenges in the diagnosis and management of cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 2015;166(6):1337-41.
17. McKone EF, Velentgas P, Swenson AJ, Goss CH. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2015;14(5):580-6.
18. Nick JA, Chacon CS, Brayshaw SJ, Jones MC, Barboa CM, St Clair CG, et al. Effects of gender and age at diagnosis on disease progression in long-term survivors of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):614-26.
19. Waugh N, Royle P, Craigie I, Ho V, Pandit L, Ewings P, et al. Screening for cystic fibrosis-related diabetes: a systematic review. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2012;16(24):iii-iv, 1-179.
20. Horsley A, Cunningham S, Innes JA. *Cystic Fibrosis*. 2 ed: Oxford Respiratory Medicine Library; 2015.
21. Schindler T, Michel S, Wilson AW. Nutrition Management of Cystic Fibrosis in the 21st Century. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(4):488-500.
22. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2014;13 Suppl 1:S23-42.
23. Mogayzel PJ, Jr., Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):680-9.
24. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care*. 2009;54(4):522-37.

25. International Physiotherapy Group for Cystic Fibrosis. European Cystic Fibrosis Society. [En ligne]. Tiré de : <https://www.ecfs.eu/>.
26. Mogayzel PJ, Jr., Naureckas ET, Robinson KA, Brady C, Guill M, Lahiri T, et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(10):1640-50.
27. Almajed A, Lands LC. The evolution of exercise capacity and its limiting factors in cystic fibrosis. *Paediatric respiratory reviews*. 2012;13(4):195-9.
28. 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 Pulm Med*. 2014;14:26.
29. Amin R, Ratjen F. Cystic fibrosis: a review of pulmonary and nutritional therapies. *Advances in Pediatrics*. 2008;55:99-121.
30. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:64-74.
31. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis (Review). *Paediatric respiratory reviews*. 2015;16(2):108-9.
32. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD008227.
33. Bell SC, De Boeck K, Amaral MD. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: promises, progress, pitfalls. *Pharmacol Ther*. 2015;145:19-34.
34. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, Burton B, Cao D, Neuberger T, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(44):18825-30.
35. Yu H, Burton B, Huang CJ, Worley J, Cao D, Johnson JP, Jr., et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2012;11(3):237-45.
36. Fajac I, De Boeck K. New horizons for cystic fibrosis treatment. *Pharmacol Ther*. 2017;170:205-11.
37. Cohen TS, Prince A. Cystic fibrosis: a mucosal immunodeficiency syndrome. *Nat Med*. 2012;18(4):509-19.

38. Saadane A, Soltys J, Berger M. Role of IL-10 deficiency in excessive nuclear factor-kappaB activation and lung inflammation in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator knockout mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(2):405-11.
39. Pezzulo AA, Tang XX, Hoegger MJ, Abou Alaiwa MH, Ramachandran S, Moninger TO, et al. Reduced airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosis lung. *Nature*. 2012;487(7405):109-13.
40. Vonberg RP, Gastmeier P. Isolation of infectious cystic fibrosis patients: results of a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26(4):401-9.
41. Whitcomb DC, Lowe ME. Human pancreatic digestive enzymes. *Dig Dis Sci*. 2007;52(1):1-17.
42. Li L, Somerset S. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: challenges for nutrition therapy. *Dig Liver Dis*. 2014;46(10):865-74.
43. Stalvey MS, Clines GA. Cystic fibrosis-related bone disease: insights into a growing problem. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(6):547-52.
44. Sermet-Gaudelus I, Delion M, Durieu I, Jacquot J, Hubert D. Bone demineralization is improved by ivacaftor in patients with cystic fibrosis carrying the p.Gly551Asp mutation. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2016;15(6):e67-e9.
45. O'Riordan SM, Dattani MT, Hindmarsh PC. Cystic fibrosis-related diabetes in childhood. *Hormone research in pdiatrics*. 2010;73(1):15-24.
46. Kim RJ. Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Children: An Update. *Pediatric Annals*. 2016;45(9):e321-6.
47. 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;32(9):1626-31.
48. 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;31(1):1-12.
49. Diabetes Canada. Appendix 1: Etiologic Classification of Diabetes Mellitus 2013 [Tiré de: <http://guidelines.diabetes.ca/Browse/Appendices/Appendix1>].

50. Hameed S, Jaffe A, Verge CF. Cystic fibrosis related diabetes (CFRD)--the end stage of progressive insulin deficiency. *Pediatric Pulmonology*. 2011;46(8):747-60.
51. Lek N, Acerini CL. Cystic fibrosis related diabetes mellitus - diagnostic and management challenges. *Current diabetes reviews*. 2010;6(1):9-16.
52. Hart NJ, Aramandla R, Poffenberger G, Fayolle C, Thames AH, Bautista A, et al. Cystic fibrosis-related diabetes is caused by islet loss and inflammation. *JCI Insight*. 2018;3(8).
53. Kayani K, Mohammed R, Mohiaddin H. Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:20.
54. 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;31(3 Pt 1):221-32.
55. Adler AI, Shine BS, Chamnan P, Haworth CS, Bilton D. Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes: results from a British cohort of children and adults. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1789-94.
56. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *The Journal of pediatrics*. 2005;146(5):681-7.
57. 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;33(12):2697-708.
58. O'Riordan SM, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2009;10 Suppl 12:43-50.
59. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:65-76.
60. Ode KL, Frohnert B, Laguna T, Phillips J, Holme B, Regelman W, et al. Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(7):487-92.
61. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Understanding cystic-fibrosis-related diabetes: best thought of as insulin deficiency? *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2004;97 Suppl 44:26-35.

62. 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;33(2):221-6.
63. Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ*.311(7006):655-9.
64. Yung B, Kemp M, Hooper J, Hodson ME. Diagnosis of cystic fibrosis related diabetes: a selective approach in performing the oral glucose tolerance test based on a combination of clinical and biochemical criteria. *Thorax*. 1999;54(1):40-3.
65. Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, Grover T, Walk D, Milla C, et al. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1056-61.
66. Brennan AL, Beynon J. Clinical updates in cystic fibrosis-related diabetes. *Seminars in Respiratory & Critical Care Medicine*. 2015;36(2):236-50.
67. Rana M, Munns CF, Selvadurai H, Donaghue KC, Craig ME. Cystic fibrosis-related diabetes in children--gaps in the evidence? *Nature Reviews Endocrinology*. 2010;6(7):371-8.
68. Moran A. Diagnosis, screening, and management of cystic fibrosis-related diabetes. *Current Diabetes Reports*. 1999;2(2):111-5.
69. Hardin DS, Rice J, Rice M, Rosenblatt R. Use of the insulin pump in treat cystic fibrosis related diabetes. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2009;8(3):174-8.
70. Gorstein J, Akre J. The use of anthropometry to assess nutritional status. *World health statistics quarterly Rapport trimestriel de statistiques sanitaires mondiales*. 1988;41(2):48-58.
71. Fibrose Kystique Canada (2018). Le registre canadien sur la fibrose kystique. Rapport de données annuel 2017.
72. Merkus PJ, Govaere ES, Hop WH, Stam H, Tiddens HA, de Jongste JC. Preserved diffusion capacity in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(1):56-60.
73. Merkus PJ, Tiddens HA, de Jongste JC. Annual lung function changes in young patients with chronic lung disease. *Eur Respir J*. 2002;19(5):886-91.
74. Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2141-4.

75. Terliesner N, Vogel M, Steighardt A, Gausche R, Henn C, Hentschel J, et al. Cystic-fibrosis related-diabetes (CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2017;30(8):815-21.
76. Baker EH, Clark N, Brennan AL, Fisher DA, Gyi KM, Hodson ME, et al. Hyperglycemia and cystic fibrosis alter respiratory fluid glucose concentrations estimated by breath condensate analysis. *Journal of Applied Physiology*. 2007;102(5):1969-75.
77. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, Warwick WJ, Barbosa J, Wu SC, et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics*. 1988;112(3):373-7.
78. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 1992;151(9):684-7.
79. Koch C, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G, et al. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(5):343-50.
80. Lavie M, Fisher D, Vilozni D, Forschmidt R, Sarouk I, Kanety H, et al. Glucose intolerance in cystic fibrosis as a determinant of pulmonary function and clinical status. *Diabetes Research & Clinical Practice*. 2015;110(3):276-84.
81. 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*. 2016;15(1):127-32.
82. Cheung MS, Bridges NA, Prasad SA, Francis J, Carr SB, Suri R, et al. Growth in children with cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(12):1223-5.
83. Solomon M, Bozic M, Mascarenhas MR. Nutritional Issues in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016;37(1):97-107.
84. Ntimbane T, Comte B, Mailhot G, Berthiaume Y, Poitout V, Prentki M, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: from CFTR dysfunction to oxidative stress. *The Clinical biochemist Reviews*. 2009;30(4):153-77.
85. 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*. 2008;7(5):373-84.

86. Trasino SE, Gudas LJ. Vitamin A: a missing link in diabetes? *Diabetes Manag (Lond)*. 2015;5(5):359-67.
87. Reifen R. Vitamin A as an anti-inflammatory agent. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2002;61(3):397-400.
88. Aird FK, Greene SA, Ogston SA, Macdonald TM, Mukhopadhyay S. Vitamin A and lung function in CF. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2006;5(2):129-31.
89. Hakim F, Kerem E, Rivlin J, Bentur L, Stankiewicz H, Bdolach-Abram T, et al. Vitamins A and E and pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2007;45(3):347-53.
90. Lagrange-Puget M, Durieu I, Ecochard R, Abbas-Chorfa F, Draï J, Steghens JP, et al. Longitudinal study of oxidative status in 312 cystic fibrosis patients in stable state and during bronchial exacerbation. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(1):43-9.
91. Woestenenk JW, Broos N, Stellato RK, Arets HG, van der Ent CK, Houwen RH. Serum retinol levels and pulmonary function in children and adolescents with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2015;14(3):392-7.
92. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79(5):820-5.
93. Pincikova T, Nilsson K, Moen IE, Fluge G, Hollsing A, Knudsen PK, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for cystic fibrosis-related diabetes in the Scandinavian Cystic Fibrosis Nutritional Study. *Diabetologia*. 2011;54(12):3007-15.
94. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-8.
95. Coriati A, Lehoux Dubois C, Phaneuf M, Mailhot M, Lavoie A, Berthiaume Y, et al. Relationship between vitamin D levels and glucose tolerance in an adult population with cystic fibrosis. *Diabetes & Metabolism*. 2016;42(2):135-8.
96. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2002;25(2):275-8.

97. Chan CL, Hope E, Thurston J, Vigers T, Pyle L, Zeitler PS, et al. Hemoglobin A1c Accurately Predicts Continuous Glucose Monitoring-Derived Average Glucose in Youth and Young Adults With Cystic Fibrosis. *Diabetes Care*. 2018;41(7):1406-13.
98. Radin MS. Pitfalls in hemoglobin A1c measurement: when results may be misleading. *J Gen Intern Med*. 2014;29(2):388-94.
99. Boudreau V, Reynaud Q, Dubois CL, Coriati A, Desjardins K, Durieu I, et al. Screening for Cystic Fibrosis-Related Diabetes: Matching Pathophysiology and Addressing Current Challenges. *Canadian Journal of Diabetes*. 2016;40(5):466-70.
100. Burgess JC, Bridges N, Banya W, Gyi KM, Hodson ME, Bilton D, et al. HbA1c as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *Journal of Cystic Fibrosis*.2016;15(2):251-7.
101. Schnyder MA, Benden C, Schmid C. HbA1c: An effective screening tool for cystic fibrosis related diabetes? *Journal of Cystic Fibrosis*.2016;15(2):261-2.
102. Widger J, Hameed S, Ooi CY, Verge C. Using HbA1c as a screening tool for Cystic Fibrosis Related Diabetes. *Journal of Cystic Fibrosis*.2016;15(2):263-4.
103. Boudreau V, Coriati A, Desjardins K, Rabasa-Lhoret R. Glycated hemoglobin cannot yet be proposed as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *Journal of Cystic Fibrosis*.2016;15(2):258-60.
104. 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;34(6 Pt 1):568-73.
105. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, Hodson ME, Geddes DM, Baker EH. Relationship between glycosylated haemoglobin and mean plasma glucose concentration in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*.2006;5(1):27-31.
106. Leclercq A, Gauthier B, Rosner V, Weiss L, Moreau F, Constantinescu AA, et al. Early assessment of glucose abnormalities during continuous glucose monitoring associated with lung function impairment in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*.2014;13(4):478-84.
107. Elder DA, Wooldridge JL, Dolan LM, D'Alessio DA. Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in children and adolescents with cystic fibrosis and no prior history of diabetes. *The Journal of pediatrics*. 2007;151(6):653-8.
108. Solomon MP, Wilson DC, Corey M, Kalnins D, Zielenski J, Tsui LC, et al. Glucose intolerance in children with cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics*. 2003;142(2):128-32.

109. Canadian pediatric endocrine group . Calculator: CDC anthropometric Z-scores 0-20y. [En ligne]. Tiré de: https://apps.cpeg-gcep.net/quickZ_CDC/
110. Stanojevic S. Standardisation of lung function test interpretation: Global Lung Function Initiative. *Lancet Respir Med.* 2018;6(1):10-2.
111. Stanojevic S, Wade A, Stocks J. Reference values for lung function: past, present and future. *Eur Respir J.* 2010;36(1):12-9.
112. 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 & Critical Care Medicine.* 2000;162(3 Pt 1):891-5.
113. Yi Y, Norris AW, Wang K, Sun X, Uc A, Moran A, et al. Abnormal Glucose Tolerance in Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 2016;194(8):974-80.
114. Johannesson M, Gottlieb C, Hjelte L. Delayed puberty in girls with cystic fibrosis despite good clinical status. *Pediatrics.* 1997;99(1):29-34.
115. Lee PA. Normal ages of pubertal events among American males and females. *J Adolesc Health Care.* 1980;1(1):26-9.
116. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med.* 1986;315(4):215-9.
117. Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbaugh S, Para L, Seilheimer DK. Proteolysis associated with insulin resistance in cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1998;101(3 Pt 1):433-7.
118. Fukagawa NK, Minaker KL, Rowe JW, Goodman MN, Matthews DE, Bier DM, et al. Insulin-mediated reduction of whole body protein breakdown. Dose-response effects on leucine metabolism in postabsorptive men. *J Clin Invest.* 1985;76(6):2306-11.
119. Moran A. Abnormal glucose tolerance in CF--when should we offer diabetes treatment? *Pediatric Diabetes.* 2009;10(3):159-61.
120. Monnier L, Hanefeld M, Schnell O, Colette C, Owens D. Insulin and atherosclerosis: how are they related? *Diabetes Metab.* 2013;39(2):111-7.
121. Bizzarri C, Montemitro E, Pedicelli S, Ciccone S, Majo F, Cappa M, et al. Glucose tolerance affects pubertal growth and final height of children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology.* 2015;50(2):144-9.

122. Buckler JM, Wild J. Longitudinal study of height and weight at adolescence. *Arch Dis Child.* 1987;62(12):1224-32.
123. Bourguignon JP. Growth and timing of puberty: reciprocal effects. *Horm Res.* 1991;36(3-4):131-5.
124. Abdul-Karim FW, Dahms BB, Velasco ME, Rodman HM. Islets of Langerhans in adolescents and adults with cystic fibrosis. A quantitative study. *Arch Pathol Lab Med.* 1986;110(7):602-6.
125. Holl RW, Heinze E, Wolf A, Rank M, Teller WM. Reduced pancreatic insulin release and reduced peripheral insulin sensitivity contribute to hyperglycaemia in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 1995;154(5):356-61.
126. Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson RP. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics.* 1991;118(5):715-23.
127. Taylor AM, Thomson A, Bruce-Morgan C, Ahmed ML, Watts A, Harris D, et al. The relationship between insulin, IGF-I and weight gain in cystic fibrosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51(5):659-65.
128. Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, Kahn BB, Smith SA, Adams KS, et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes.* 1994;43(8):1020-6.
129. Arora NS, Rochester DF. Effect of body weight and muscularity on human diaphragm muscle mass, thickness, and area. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1982;52(1):64-70.
130. Sutherland R, Katz T, Liu V, Quintano J, Brunner R, Tong CW, et al. Dietary intake of energy-dense, nutrient-poor and nutrient-dense food sources in children with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society.* 2018;17(6):804-10.
131. Graham-Maar RC, Schall JI, Stettler N, Zemel BS, Stallings VA. Elevated vitamin A intake and serum retinol in preadolescent children with cystic fibrosis. *The American journal of clinical nutrition.* 2006;84(1):174-82.
132. Brei C, Simon A, Krawinkel MB, Naehrlich L. Individualized vitamin A supplementation for patients with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2013;32(5):805-10.

133. Ostrom M, Loffler KA, Edfalk S, Selander L, Dahl U, Ricordi C, et al. Retinoic acid promotes the generation of pancreatic endocrine progenitor cells and their further differentiation into beta-cells. *PLoS One*. 2008;3(7):e2841.
134. Martin M, Gallego-Llamas J, Ribes V, Kedinger M, Niederreither K, Chambon P, et al. Dorsal pancreas agenesis in retinoic acid-deficient *Raldh2* mutant mice. *Dev Biol*. 2005;284(2):399-411.
135. Chertow BS, Sivitz WI, Baranetsky NG, Styer TB, Sorensen BJ, Schikman CH, et al. Vitamin A palmitate decreases intravenous glucose tolerance in man. *Acta Vitaminol Enzymol*. 1982;4(4):291-8.
136. Valdes-Ramos R, Guadarrama-Lopez AL, Martinez-Carrillo BE, Benitez-Arciniega AD. Vitamins and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15(1):54-63.
137. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan DM, Peterson CM, et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S91-3.
138. Welsh KJ, Kirkman MS, Sacks DB. Role of Glycated Proteins in the Diagnosis and Management of Diabetes: Research Gaps and Future Directions. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1299-306.
139. Jansen H, Wijga AH, Scholtens S, Koppelman GH, Postma DS, Brunekreef B, et al. Change in HbA1c levels between the age of 8 years and the age of 12 years in Dutch children without diabetes: the PIAMA birth cohort study. *PLoS One*. 2015;10(4):e0119615.
140. 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 Endocrinol (Copenh)*. 1993;128(3):207-14.
141. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabetic Medicine*. 2003;21(7):691-6.
142. Zeitlin PL. Cystic fibrosis and estrogens: a perfect storm. *J Clin Invest*. 2008;118(12):3841-4.
143. Hillman M, Eriksson L, Mared L, Helgesson K, Landin-Olsson M. Reduced levels of active GLP-1 in patients with cystic fibrosis with and without diabetes mellitus. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2012;11(2):144-9.

144. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJ, et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med.* 2004;350(9):865-75.

8. Annexes

8.1. Annexe 1 : Lettre d'approbation du CER



Le 17 août 2017

Genevieve Mailhot
CHU Sainte-Justine

Objet	Approbation éthique initiale - CÉR
	2018-1652 Étude des facteurs métaboliques, nutritionnels, anthropométriques et pulmonaires associés au développement du diabète associé à la fibrose kystique pédiatrique
	Co-chercheur : Marie-Hélène Denis

Bonjour,

Le Comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine, à sa réunion en comité délégué tenue le 4 juillet 2017, a évalué le projet mentionné en rubrique. Suite à vos réponses satisfaisantes, le Comité accorde son approbation éthique en date du 31 juillet 2017.

Ce dernier confirme également avoir assuré l'examen scientifique ainsi que l'examen de convenance du projet.

Le document suivant a été approuvé :

- Protocole de recherche non daté

Tous les projets de recherche impliquant des sujets humains doivent être réévalués annuellement. La durée de votre approbation sera effective jusqu'au **31 juillet 2018**. Il est de votre responsabilité de soumettre une demande au comité pour que l'approbation éthique soit renouvelée avant la date d'expiration. Il est également de votre responsabilité d'aviser le comité dans les plus brefs délais de toute modification au projet et/ou de tout événement grave et inattendu susceptible d'augmenter le niveau de risque ou d'influer sur le bien-être du participant.

Considérez que pour une collaboration avec un tiers impliquant des transferts de fonds ou de données/matériel biologique, une entente (contrat) est nécessaire. Celle-ci doit être gérée par le Bureau des ententes de recherche.

Ce projet pourra commencer dans nos murs après que vous aurez obtenu l'autorisation du Dr Marc Girard, directeur des Affaires médicales, universitaires et de l'UETMS, qui agit comme personne formellement mandatée par l'établissement pour autoriser la réalisation des projets de recherche au CHU Sainte-Justine.

8.2. Annexe 2 : Évolution longitudinale des signes cliniques

8.2.1. Évolution longitudinale du poids

8.2.1.1. Valeurs absolues du poids

		1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	13 ans	14 ans	15 ans	16 ans	17 ans	18 ans
NGT	N	75	83	92	99	105	110	113	117	117	117	120	115	108	99	97	93	87	69
	moyenne	10.2	12.4	14.4	16.5	18.6	20.8	23.0	25.4	28.2	31.6	35.3	39.7	44.8	49.6	53.4	56.0	58.0	58.7
	écart-type	1.4	1.7	1.8	2.1	2.6	3.3	3.7	4.1	4.8	5.8	7.0	8.4	8.5	9.2	8.7	9.2	9.2	9.0
IGT	N	48	55	61	65	67	68	70	70	71	71	60	56	49	39	30	22	12	7
	moyenne	9.8	12.1	14.0	16.0	17.8	19.9	22.2	24.8	27.6	31.1	34.1	37.7	43.1	47.2	51.0	52.7	54.8	51.5
	écart-type	1.3	1.5	1.8	1.9	2.2	2.6	2.8	3.3	4.0	5.0	5.5	6.7	7.3	7.5	7.9	8.3	8.7	8.8
DAFK	N	33	36	38	40	46	49	50	50	49	48	45	43	39	30	25	18	10	4
	moyenne	9.9	12.2	14.0	16.0	17.8	19.4	21.6	23.8	26.7	29.7	32.7	36.5	40.8	45.4	49.5	51.4	55.2	54.7
	écart-type	1.5	1.4	1.9	1.9	2.2	2.5	3.0	3.7	4.1	4.7	5.6	6.5	6.7	7.6	7.7	9.0	11.4	9.5
INDET	N	18	24	24	24	24	25	27	28	28	28	25	23	17	14	9	4	3	2
	moyenne	10.9	12.7	14.2	16.2	18.4	20.7	22.9	26.1	28.6	31.2	35.5	39.2	45.0	49.5	52.7	53.7	57.3	61.9
	écart-type	1.8	1.9	2.0	2.0	2.3	2.9	3.5	4.2	4.9	5.9	6.5	8.2	8.8	9.8	10.7	8.7	6.8	3.9
Total	N	174	198	215	228	242	252	260	265	265	264	250	237	213	182	161	137	112	82

8.2.1.2. Scores Z du poids

		1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	13 ans	14 ans	15 ans	16 ans	17 ans	18 ans
NGT	N	75	83	92	99	105	110	113	117	117	117	120	115	108	99	97	93	87	69
	moyenne	0.09	-0.36	-0.22	-0.21	-0.26	-0.36	-0.41	-0.44	-0.51	-0.52	-0.56	-0.54	-0.46	-0.44	-0.43	-0.50	-0.54	-0.56
	écart-type	1.10	1.10	1.02	0.98	0.96	1.03	0.92	0.93	0.91	0.90	0.92	0.97	0.95	1.01	0.95	1.04	1.01	0.95
IGT	N	48	55	61	65	67	68	70	70	71	71	60	56	49	39	30	22	12	7
	moyenne	-0.15	-0.64	-0.50	-0.40	-0.53	-0.57	-0.58	-0.52	-0.56	-0.57	-0.67	-0.80	-0.68	-0.62	-0.53	-0.60	-0.65	-1.05
	écart-type	1.00	1.13	1.29	0.96	0.94	0.93	0.86	0.85	0.82	0.79	0.78	0.92	0.87	0.92	0.93	0.96	0.98	1.24
DAFK	N	33	36	38	40	46	49	50	50	49	48	45	43	39	30	25	18	10	4
	moyenne	-0.23	-0.60	-0.46	-0.39	-0.54	-0.77	-0.74	-0.83	-0.79	-0.81	-0.89	-0.92	-0.96	-0.92	-0.89	-1.21	-1.02	-1.30
	écart-type	1.13	1.09	1.13	0.95	0.93	1.01	0.95	1.01	0.96	0.96	0.92	0.95	0.94	1.04	1.11	1.16	1.41	1.21
INDET	N	18	24	24	24	24	25	27	28	28	28	25	23	17	14	9	4	3	2
	moyenne	0.33	-0.25	-0.38	-0.31	-0.35	-0.34	-0.40	-0.27	-0.40	-0.63	-0.55	-0.55	-0.44	-0.45	-0.51	-0.78	-0.82	-0.52
	écart-type	1.18	1.33	1.23	0.96	0.92	0.86	0.91	0.90	0.88	0.98	0.99	0.98	1.17	1.20	1.21	0.95	0.81	0.40
Total	N	174	198	215	228	242	252	260	265	265	264	250	237	213	182	161	137	112	82

8.2.2. Évolution longitudinale de la taille

8.2.2.1. Valeurs absolues de la taille

		1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	13 ans	14 ans	15 ans	16 ans	17 ans	18 ans
NGT	N	75	83	92	99	105	110	113	117	117	117	120	115	108	100	97	93	87	69
	moyenne	76.9	87.4	94.9	102.1	108.8	115.0	120.6	126.2	131.4	136.8	142.7	148.5	155.1	160.1	163.6	165.4	166.7	167.4
	écart-type	4.4	4.2	4.0	4.4	4.6	5.1	5.5	5.6	6.0	6.6	7.3	7.7	8.1	8.8	8.9	9.3	9.3	9.5
IGT	N	48	55	61	65	67	68	70	70	71	71	59	56	49	39	31	22	12	7
	moyenne	76.4	86.6	93.9	100.7	107.2	113.4	119.2	124.6	130.0	135.3	140.3	146.6	152.9	157.3	160.0	159.8	161.8	157.7
	écart-type	4.0	3.6	4.2	4.1	4.7	5.1	5.2	5.4	6.0	6.3	6.6	6.9	7.4	8.0	8.6	8.9	10.4	7.1
DAFK	N	33	36	38	40	46	49	50	50	49	48	44	43	40	30	25	19	10	3
	moyenne	76.2	86.8	93.7	100.3	106.7	112.4	117.8	122.7	127.9	133.1	138.4	143.9	148.8	154.7	159.6	161.7	164.8	169.0
	écart-type	5.1	4.0	3.8	4.1	4.3	4.8	5.2	5.3	5.6	5.4	5.8	6.4	6.3	5.6	5.1	5.6	5.4	2.4
INDET	N	18	24	24	24	24	25	27	28	28	28	25	23	17	13	9	4	3	2
	moyenne	78.9	87.6	94.7	101.8	108.1	113.9	119.4	124.7	130.0	135.1	141.3	147.0	153.6	156.6	160.2	163.2	163.5	165.1
	écart-type	6.3	5.2	6.1	6.5	6.4	6.4	6.8	6.7	7.4	8.2	9.1	10.9	12.3	11.0	9.9	8.7	8.2	10.9
Total	N	174	198	215	228	242	252	260	265	265	264	248	237	214	182	162	138	112	81

8.2.2.2. Scores Z de la taille

		1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	13 ans	14 ans	15 ans	16 ans	17 ans	18 ans
NGT	N	75	83	92	99	105	110	113	117	117	117	120	115	108	100	97	93	87	69
	moyenne	-0.48	-0.32	-0.40	-0.38	-0.38	-0.50	-0.60	-0.61	-0.60	-0.53	-0.46	-0.52	-0.51	-0.55	-0.54	-0.57	-0.54	-0.44
	écart-type	1.23	1.10	0.88	0.88	0.91	0.97	0.95	0.95	0.94	0.94	0.95	0.98	1.03	1.07	1.02	1.03	1.03	0.97
IGT	N	48	55	61	65	67	68	70	70	71	71	59	56	49	39	31	22	12	7
	moyenne	-0.49	-0.54	-0.68	-0.61	-0.65	-0.74	-0.84	-0.81	-0.77	-0.71	-0.73	-0.81	-0.87	-0.83	-0.74	-0.90	-0.80	-1.11
	écart-type	2.27	0.87	1.23	0.91	0.97	0.95	0.93	0.92	0.96	0.90	0.85	0.89	0.93	0.99	1.00	0.99	1.01	0.63
DAFK	N	33	36	38	40	46	49	50	50	49	48	44	43	40	30	25	19	10	3
	moyenne	-1.04	-0.57	-0.71	-0.72	-0.78	-0.90	-1.04	-1.14	-1.15	-1.03	-1.00	-1.11	-1.32	-1.24	-1.20	-1.27	-0.96	-1.02
	écart-type	1.38	0.99	0.97	0.92	0.91	0.93	0.96	0.92	0.88	0.80	0.80	0.82	0.80	0.72	0.67	0.76	0.68	0.30
INDET	N	18	24	24	24	24	25	27	28	28	28	25	23	17	13	9	4	3	2
	moyenne	-0.46	-0.38	-0.48	-0.44	-0.59	-0.72	-0.80	-0.86	-0.83	-0.79	-0.69	-0.75	-0.62	-0.86	-0.79	-0.95	-1.56	-1.50
	écart-type	1.72	1.38	1.45	1.32	1.24	1.13	1.13	1.10	1.14	1.13	1.20	1.33	1.56	1.53	1.56	1.62	1.05	1.46
Total	N	174	198	215	228	242	252	260	265	265	264	248	237	214	182	162	138	112	81

8.2.3. Évolution longitudinale de la capacité vitale forcée (CVF)

		2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	13 ans	14 ans	15 ans	16 ans	17 ans	18 ans
NGT	N		12	51	99	107	112	116	115	116	119	114	107	99	96	92	86	66
	moyenne		107.0	94.4	94.5	100.3	101.0	100.6	100.6	96.7	96.0	94.8	93.8	93.4	92.7	90.2	91.4	91.7
	écart-type		20.4	21.1	17.6	15.7	13.7	14.1	14.0	13.0	11.4	14.1	14.2	14.6	15.6	16.7	13.7	14.3
IGT	N	1	11	43	62	66	69	68	70	70	59	55	49	39	30	22	11	6
	moyenne	45.7	98.2	91.7	91.4	95.0	96.2	94.3	96.6	92.0	92.2	89.4	91.2	91.3	91.9	92.7	92.6	89.1
	écart-type		17.1	14.1	15.6	14.4	14.9	15.8	13.0	13.2	12.0	14.8	15.6	14.6	13.5	16.0	17.0	20.5
DAFK	N		2	23	42	48	49	50	48	46	45	43	40	29	25	17	10	4
	moyenne		108.0	95.0	92.9	96.5	94.7	96.8	97.7	92.7	91.3	90.6	90.4	91.1	89.6	91.9	88.5	88.7
	écart-type		8.2	17.9	18.0	16.8	16.2	16.0	15.2	17.1	17.1	16.7	16.0	18.6	18.7	24.4	13.5	17.1
INDET	N		3	16	24	25	27	26	28	28	24	23	17	13	9	4	3	1
	moyenne		107.0	87.6	96.5	97.7	100.6	102.6	98.8	97.5	94.4	91.0	93.7	93.8	88.0	88.8	96.2	106.2
	écart-type		19.5	12.6	14.6	15.9	15.0	12.9	12.5	12.3	18.4	15.0	17.4	22.6	23.5	10.5	10.9	
Total	N	1	28	133	227	246	257	260	261	260	247	235	213	180	160	135	110	77

8.2.4. Évolution longitudinale du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)

		3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	13 ans	14 ans	15 ans	16 ans	17 ans	18 ans
NGT	N	12	51	99	107	112	116	115	116	119	114	107	99	96	92	86	66
	moyenne	106.6	94.0	92.1	95.4	94.3	94.2	93.6	90.7	89.0	87.0	86.3	83.5	82.6	78.5	78.1	77.8
	écart-type	23.0	22.3	18.0	17.0	15.5	16.0	16.0	14.2	13.3	15.2	15.6	15.9	16.1	17.6	15.1	15.6
IGT	N	11	42	62	66	69	68	70	70	59	55	49	39	30	22	12	6
	moyenne	89.8	94.1	91.2	91.8	93.7	89.5	91.9	87.3	86.3	83.3	83.7	83.2	81.2	82.1	83.2	73.8
	écart-type	24.7	14.9	17.7	16.5	15.4	17.5	16.0	14.8	14.2	17.7	19.3	18.4	18.9	19.4	19.1	24.3
DAFK	N	2	23	42	48	50	50	49	47	45	43	40	29	25	17	10	4
	moyenne	95.7	92.6	91.9	90.7	88.2	87.1	89.4	83.8	82.4	80.7	80.3	78.8	75.7	73.3	75.5	66.9
	écart-type	4.9	19.9	20.7	19.1	18.7	18.7	17.7	19.1	19.8	17.9	18.1	21.1	20.9	23.5	15.2	4.9
INDET	N	3	16	24	25	27	26	28	28	24	23	17	13	9	4	3	1
	moyenne	106.3	87.8	93.6	90.4	91.3	97.4	92.8	90.6	88.8	84.7	84.6	82.0	75.9	77.1	83.4	104.9
	écart-type	14.9	13.8	16.1	18.1	15.4	14.3	17.0	15.9	20.7	17.7	18.9	20.6	23.5	16.7	21.7	.
Total	N	28	132	227	246	258	260	262	261	247	235	213	180	160	135	111	77

8.2.5. Évolution longitudinale des taux sériques du rétinol

		1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	13 ans	14 ans	15 ans	16 ans	17 ans	18 ans
NGT	N	51	69	77	89	94	95	97	107	105	104	112	104	94	89	81	79	77	42
	moyenne	1.5	1.5	1.5	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.5	1.5	1.6	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.0
	écart-type	0.5	0.5	0.5	0.4	0.5	0.5	0.4	0.4	0.5	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.7
IGT	N	39	49	47	57	60	60	60	65	67	66	52	51	43	33	27	20	11	7
	moyenne	1.4	1.4	1.4	1.3	1.4	1.5	1.6	1.5	1.5	1.6	1.5	1.7	1.6	1.8	1.8	1.8	2.1	1.7
	écart-type	0.5	0.5	0.8	0.4	0.5	0.6	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.4	0.6	0.7	0.6	0.9	0.7
DAFK	N	20	24	32	35	42	45	44	45	45	43	43	39	34	27	24	16	10	9
	moyenne	1.2	1.3	1.3	1.4	1.4	1.4	1.4	1.5	1.5	1.5	1.4	1.5	1.6	1.6	1.9	1.9	2.0	2.3
	écart-type	0.4	0.5	0.4	0.7	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	0.4	0.5	0.5	0.4	0.6	0.5	1.0	0.8
INDET	N	12	18	20	22	22	22	23	25	26	28	25	20	17	12	8	2	3	1
	moyenne	1.3	1.3	1.3	1.4	1.6	1.5	1.4	1.4	1.4	1.5	1.6	1.5	1.8	1.8	2.1	1.7	1.7	2.5
	écart-type	0.4	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.4	0.4	0.5	0.5	0.3	0.5	0.4	0.4	0.5	0.3	.
Total	N	122	160	176	203	218	222	224	242	243	241	232	214	188	161	140	117	101	59

8.2.6. Évolution longitudinale des taux sériques de l'alpha-tocophérol

		1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	13 ans	14 ans	15 ans	16 ans	17 ans	18 ans
NGT	N	59	74	83	94	95	96	97	108	105	105	111	103	94	88	80	79	77	42
	moyenne	22.7	21.0	21.8	21.1	22.5	22.9	22.0	21.5	21.9	21.0	20.6	20.0	18.8	17.5	17.3	17.4	18.2	17.9
	écart-type	9.4	8.2	8.2	6.2	7.4	6.6	6.3	7.0	6.1	5.9	6.5	6.2	5.8	5.5	6.6	6.4	6.6	5.2
IGT	N	44	53	51	60	61	60	60	66	66	67	52	49	43	33	27	20	11	7
	moyenne	23.5	21.6	20.8	20.7	21.8	21.8	20.8	21.4	20.4	22.1	21.1	19.9	18.5	17.7	16.2	16.2	13.9	17.0
	écart-type	11.8	8.4	7.0	5.5	6.6	6.5	6.1	6.9	5.5	6.6	6.3	5.6	5.8	5.2	4.7	4.8	6.0	7.4
DAFK	N	25	30	35	38	43	45	44	46	45	43	43	40	33	25	23	17	10	4
	moyenne	23.7	24.4	25.3	20.5	22.0	21.6	20.6	20.8	21.4	21.7	20.2	18.9	18.9	16.2	15.7	15.7	13.5	15.7
	écart-type	11.2	10.2	9.5	5.8	5.9	6.9	6.8	5.9	5.8	5.3	6.1	6.6	5.2	5.1	5.1	4.1	3.6	2.1
INDET	N	16	20	21	22	22	22	23	25	26	28	25	20	17	12	8	2	3	1
	moyenne	22.9	21.8	22.0	20.0	20.2	22.8	21.5	22.7	20.3	21.3	19.2	19.9	19.1	16.8	18.1	15.7	12.8	21.2
	écart-type	9.2	7.7	10.8	5.6	5.8	5.6	5.6	6.1	5.6	6.7	5.4	7.0	6.7	4.5	4.8	7.8	4.7	.
Total	N	144	177	190	214	221	223	224	245	242	243	231	212	187	158	138	118	101	54

8.2.7. Évolution longitudinale des taux sériques de la 25-hydroxyvitamine D

		1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	13 ans	14 ans	15 ans	16 ans	17 ans	18 ans
NGT	N	17	21	28	36	33	43	45	50	57	57	58	61	54	57	57	62	62	34
	moyenne	75.7	87.0	105.7	79.5	78.5	80.3	76.8	80.1	79.2	75.1	78.2	75.5	61.3	64.7	62.6	63.7	64.4	67.9
	écart-type	19.6	26.0	120.9	22.5	21.2	22.8	23.8	21.6	21.8	20.5	20.3	30.1	21.9	21.4	22.9	27.1	28.0	31.9
IGT	N	9	11	15	22	25	26	29	30	31	39	38	39	36	27	22	16	12	6
	moyenne	74.7	81.0	70.9	72.4	74.1	78.3	70.3	74.7	75.7	75.3	64.8	67.7	60.3	53.6	58.1	56.2	57.9	80.2
	écart-type	15.5	28.5	23.0	28.7	20.7	20.2	23.1	28.8	21.8	24.8	17.6	23.4	19.7	18.8	18.1	26.7	17.7	24.2
DAFK	N	2	4	5	8	9	10	10	14	13	19	14	16	18	20	16	14	8	2
	moyenne	150.3	107.3	87.6	83.8	93.3	85.1	82.3	79.4	77.5	72.0	66.1	54.0	50.7	56.6	54.1	55.6	52.7	38.6
	écart-type	49.1	49.6	49.4	28.9	37.7	24.5	22.8	26.1	21.8	27.6	21.8	16.3	19.2	18.4	22.3	14.2	13.5	7.8
INDET	N	3	6	3	4	7	8	10	14	14	16	15	13	11	8	6		2	1
	moyenne	71.9	85.4	84.1	93.9	70.5	78.1	81.9	71.6	65.6	69.0	63.1	62.2	55.4	58.9	58.0		64.7	60.0
	écart-type	21.8	17.5	1.3	15.8	19.0	25.9	21.6	16.3	18.0	21.7	19.3	20.7	20.5	18.7	14.0		0.5	.
Total	N	31	42	51	70	74	87	94	108	115	131	125	129	119	112	101	92	84	43

8.2.8. Évolution de l'hémoglobine glyquée (HbA1c)

		1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans	10 ans	11 ans	12 ans	13 ans	14 ans	15 ans	16 ans	17 ans	18 ans
NGT	N	36	48	57	61	57	63	74	91	94	100	103	98	87	88	77	81	77	42
	moyenne	5.3	5.4	5.3	5.5	5.5	5.4	5.5	5.4	5.5	5.6	5.6	5.6	5.6	5.6	5.7	5.6	5.6	5.6
	écart-type	0.4	0.4	0.4	0.6	0.6	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3
IGT	N	25	31	35	39	48	51	49	53	58	66	50	47	42	35	24	22	10	7
	moyenne	5.2	5.3	5.4	5.4	5.4	5.5	5.5	5.7	5.6	5.6	5.7	5.6	5.7	5.8	5.7	5.7	5.6	5.5
	écart-type	0.6	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.4	0.3	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.4
DAFK	N	10	11	18	16	20	22	37	32	34	33	38	36	34	26	21	17	10	4
	moyenne	5.3	5.2	5.3	5.3	5.6	5.6	5.6	5.6	5.9	5.7	5.8	6.5	6.0	6.3	6.5	6.6	6.1	7.8
	écart-type	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5	1.2	0.5	0.5	2.5	1.0	0.9	1.6	1.6	0.5	0.9
INDET	N	9	11	13	13	15	17	20	24	23	26	21	21	16	11	9	2	3	1
	moyenne	5.1	5.3	5.3	5.5	5.6	5.5	5.6	5.6	5.7	5.8	5.6	5.7	5.9	5.9	5.8	6.2	6.9	6.1
	écart-type	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.4	0.5	0.3	0.4	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.7	.
Total	N	80	101	123	129	140	153	180	200	209	225	212	202	179	160	131	122	100	54

8.2.9. Évolution des glycémies à jeun

		10 ans	11 ans	12 ans	13 ans	14 ans	15 ans	16 ans	17 ans	18 ans
NGT	N	60	52	60	52	43	9	4	6	5
	moyenne	5.2	5.2	5.2	5.2	5.3	5.3	6.0	5.8	5.9
	écart-type	0.4	0.5	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.3	0.2
IGT	N	28	30	29	33	27	20	15	10	7
	moyenne	5.3	5.3	5.4	5.4	5.3	5.4	5.4	5.2	5.5
	écart-type	0.4	0.4	0.5	0.4	0.4	0.6	0.7	0.5	0.3
DAFK	N	17	20	16	15	14	12	13	6	3
	moyenne	5.5	5.5	5.9	5.4	6.4	5.8	6.3	6.2	8.3
	écart-type	0.5	0.5	1.2	0.6	2.8	0.8	1.0	0.9	3.0
INDET	N	17	13	10	8	9	5	1	2	2
	moyenne	5.2	5.3	5.5	6.6	5.3	5.1	4.9	6.8	8.6
	écart-type	0.5	0.8	1.5	3.4	0.7	0.4	.	0.8	0.5
Total	N	122	115	115	108	93	46	33	24	17

8.2.10. Évolution des glycémies 2h post-HGOP

		10 ans	11 ans	12 ans	13 ans	14 ans	15 ans	16 ans	17 ans	18 ans
NGT	N	60	52	58	52	42	9	4	6	5
	moyenne	5.6	5.6	5.6	5.5	5.5	5.7	6.0	4.4	5.5
	écart-type	1.1	1.1	1.2	1.4	1.1	2.1	1.5	1.0	1.3
IGT	N	28	30	29	33	26	20	15	10	7
	moyenne	7.3	6.6	6.9	7.2	6.6	7.2	7.9	7.5	9.1
	écart-type	2.2	1.7	1.5	1.8	1.9	1.8	1.8	1.7	1.1
DAFK	N	17	19	13	15	13	12	11	6	2
	moyenne	8.6	7.8	7.8	8.2	9.0	10.5	12.5	13.1	13.3
	écart-type	3.0	2.4	3.0	2.3	3.8	3.6	4.0	3.0	3.0
INDET	N	16	12	9	7	9	5	1	1	
	moyenne	8.0	7.8	9.4	7.7	11.6	11.0	12.7	4.5	
	écart-type	3.1	3.2	3.7	3.3	4.1	2.7			
Total	N	121	113	109	107	90	46	31	23	14