

Université de Montréal

**Caractérisation du statut en vitamine K chez les patients adultes atteints de la fibrose
kystique**

Par

Cindy Bergeron

Département de Nutrition, Université de Montréal

Faculté de médecine

Mémoire présenté

en vue de l'obtention du grade de maîtrise es sciences (M. Sc.)

en nutrition

Août 2021

© Cindy Bergeron, 2021

Université de Montréal

Unité académique : Département de nutrition/Université de Montréal, Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé

**Caractérisation du statut en vitamine K chez les patients adultes atteints de la fibrose
kystique**

Présenté par

Cindy Bergeron

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Nancy Presse

Président-rapporteur

Rémi Rabasa-Lhoret

Directeur de recherche

Valérie Marcil

Membre du jury

Résumé

Les déficiences en vitamines liposolubles sont fréquentes chez les patients atteints de la fibrose kystique (FK), mais la fréquence et les implications cliniques d'un déficit en vitamine K sont peu documentées. L'objectif de cette étude était d'évaluer les déficiences en vitamines liposolubles des patients adultes atteints de la FK et d'examiner les associations entre la concentration sérique de la vitamine K₁ et le statut nutritionnel, la fonction pulmonaire et la tolérance au glucose.

Nous avons effectué une étude transversale chez des patients adultes (≥ 18 ans, n = 168) atteints de la FK. Les concentrations sériques de vitamine K₁ ont été mesurées par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) sur les prélèvements à jeun, obtenus lors du test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HPGO) visant à dépister le diabète associé à la FK. Les patients ont été classés selon leur taux de vitamine K₁ (sous-optimal défini comme $< 0,30$ nmol/L).

Des taux sanguins sous-optimaux de vitamine K₁ ont été observés chez 66 % des patients atteints de la FK. Les patients ayant un statut sous-optimal en vitamine K₁ ont un risque plus élevé de colonisation par la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*, un indice de masse corporelle (IMC) plus bas et sont plus susceptibles d'avoir une insuffisance pancréatique exocrine. Une régression multivariée n'a pas réussi à démontrer des relations significatives entre les variables cliniques et les niveaux de vitamine K₁ transformés en log. En utilisant un seuil pour la vitamine K₁, nous avons montré des mesures réduites de la sécrétion d'insuline chez les patients ayant un statut en vitamine K₁ inférieur à 0,30 nmol/L.

Une association claire entre un statut sous-optimal en vitamine K₁ et les mesures de la dysglycémie et de la sécrétion d'insuline n'a pas pu être démontrée. Nous soulignons les associations potentielles d'une carence légère en vitamine K avec une colonisation par la bactérie *Pseudomonas* et un IMC plus bas, bien que celles-ci doivent être validées dans des études prospectives.

Ce mémoire contribue à l'amélioration des connaissances sur le statut en vitamine K chez les adultes atteints de la FK.

Mots-clés : Fibrose kystique, vitamine K, diabète associé à la fibrose kystique

Abstract

Patients with Cystic Fibrosis (CF) are at high risk of fat-soluble vitamin deficiencies, even with supplementation. The contribution of fat-soluble deficiencies to respiratory and endocrine pathophysiology in CF has been inadequately characterized. The aim of this observational study was to assess vitamin deficiencies in adult patients with CF, in the Montreal Cystic Fibrosis Cohort (MCFC). In particular, given the lack of evidence around the impact of vitamin K in CF, the purpose was to look at how vitamin K₁ related to CF-related diabetes (CFRD) and whether there was a negative association between a suboptimal vitamin K₁ status and measures of dysglycemia.

We performed a cross-sectional study with baseline data from adult patients with CF (≥ 18 years old, $n = 168$). Serum vitamin K₁ was measured with high performance liquid chromatography (HPLC) on fasting samples from an oral glucose tolerance test (OGTT) used for CFRD screening. Patients were categorized according to vitamin K levels (suboptimal defined as <0.30 nmol/L).

Suboptimal vitamin K₁ levels were observed in 66 % of patients. Patients with a suboptimal vitamin K₁ status have a higher risk of colonization with *Pseudomonas aeruginosa*, lower BMI and were more likely to have exocrine pancreatic insufficiency. Multivariate regression failed to demonstrate significant relationships between clinical variables and log-transformed vitamin K₁ levels. Using an established threshold for vitamin K₁, we did show reduced OGTT-derived measures of insulin secretion in patients with a vitamin K₁ status below 0.30 nmol/L.

We failed to demonstrate a clear association between a suboptimal vitamin K status and measures of dysglycemia and insulin secretion. We highlight the potential associations of mild vitamin K deficiency with *pseudomonal* colonization and lower BMI, although these need to be validated in prospective studies.

This study contributes to improving knowledge on vitamin K status in patients with CF.

Keywords : Cystic fibrosis, vitamin K, cystic fibrosis-related diabetes

Table des matières

Résumé	i
Abstract	ii
Table des matières	iii
Liste des tableaux	vi
Liste des figures	vii
Liste des sigles et abréviations	viii
Remerciements	x
Chapitre 1 – Introduction	1
1.1 La fibrose kystique	1
1.1.1 Définition et historique.....	1
1.1.2 Épidémiologie	1
1.1.3 Étiologie	2
1.1.4 Physiopathologie de la fibrose kystique.....	4
1.1.4.1 Manifestations pulmonaires	4
1.1.4.2 Manifestations digestives	6
1.1.4.3 Autres complications.....	7
1.1.5 Diabète associé à la fibrose kystique.....	8
1.1.5.1 Définition	9
1.1.5.2 Diagnostic et dépistage du DAFK.....	10
1.1.6 Diagnostic et dépistage de la FK.....	12
1.1.7 Traitements.....	12
1.1.7.1 Thérapies pulmonaires	13
1.1.7.2 Traitements pharmacologiques autres que les antibiotiques	13

1.2	Thérapie nutritionnelle	14
1.3	Vitamine K	21
1.3.1	Historique et définition.....	21
1.3.2	Structure chimique et formes actives	21
1.3.3	Sources	22
1.3.4	Métabolisme	23
1.3.4.1	Absorption et biodisponibilité.....	23
1.3.4.2	Transport, stockage et excrétion.....	23
1.3.5	Rôles de la vitamine K et son implication dans la FK	24
1.3.5.1	Coagulation et coagulopathies	25
1.3.5.2	Métabolisme osseux	26
1.3.5.3	Inflammation	27
1.3.5.4	Métabolisme du glucose.....	28
1.3.6	Recommandations	28
Chapitre 2 – Objectifs et hypothèses.....		29
2.1	Hypothèses	29
2.2	Objectifs	29
2.3	Contribution de l'étudiante.....	29
Chapitre 3 – Méthodologie.....		31
3.1	Design de l'étude et participants	31
3.2	Collecte de données et mesures biochimiques	32
3.2.1	Collecte de données sur dossier	32
3.2.2	Mesures anthropométriques	33
3.2.3	Test de la tolérance au glucose (HGPO)	33
3.2.4	Évaluation du statut en vitamines.....	34

3.2.5 Catégorisation des participants.....	35
3.3 Analyses statistiques	35
Chapitre 4 – Résultats	38
Chapitre 5 – Discussion.....	65
5.1 Statut des vitamines liposolubles	66
5.2 Méthodes de dosage de la vitamine K.....	67
5.3 Vitamine K et statut clinique.....	68
5.3.1 Facteurs de risques	68
5.4 Vitamine K et conséquences cliniques.....	69
5.4.1 Fonction pulmonaire et colonisation par le <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	69
5.4.2 Indice de masse corporelle	70
5.4.3 Tolérance au glucose	71
5.4.4 Paramètres du bilan lipidique.....	72
5.4.5 Combinaison des différents paramètres associés à un statut sous-optimal en vitamine K ₁	73
5.5 Forces et limites	73
Chapitre 6 – Implications cliniques.....	76
Chapitre 7 – Perspectives de recherche.....	78
Chapitre 8 – Conclusion	80
Références bibliographiques	81

Liste des tableaux

Tableau 1. – Classification de l’atteinte pulmonaire selon le pourcentage du VEMS prédit.	5
Tableau 2. – Différence entre le DAFK, le diabète de type 1 et le diabète de type 2	10
Tableau 3. – Classification de la tolérance au glucose en fonction des résultats de l’HGPO.....	11
Tableau 4. – Recommandations nutritionnelles spécifiques aux patients atteints de la FK [Adapté (20) et (36)]	15
Tableau 5. – Recommandations quotidiennes en vitamines liposolubles pour les patients avec la FK [Adapté de (20)]	17
Tableau 6. – Synthèse des études portant sur les effets de la supplémentation en vitamine K chez les patients atteints de la FK.....	20
Tableau 7. – Critères d’inclusion et d’exclusion de la cohorte MCFC	32
Tableau 8. – Classification de la tolérance au glucose en fonction des résultats de glycémie obtenus durant l’HGPO	35

Liste des figures

Figure 1. –	Transmission génétique de la fibrose kystique (2).....	2
Figure 2. –	Classification du gène <i>CFTR</i> [Adapté (9)].....	3
Figure 3. –	Structure chimique des différentes formes de vitamine K [Adapté de (75)]	22
Figure 4. –	Métabolisme et transport de la vitamine K dans l'organisme après l'absorption intestinale. Abréviations: K1, vitamine K1; LDL, lipoprotéines de faible densité; MK-4, ménaquinone-4; MK-7, ménaquinone-7; VLDL, lipoprotéines de très faible densité. [Adapté de (82)]	24
Figure 5. –	Cycle de la vitamine K. GGCCX, enzyme γ -glutamyl carboxylase; Gla, résidus d'acide γ -carboxyglutamique; Glu, résidus d'acide glutamique; VKOR, vitamine époxyde réductase. [Inspiré de (76)].....	25

Liste des sigles et abréviations

25(OH)D	25-hydroxyvitamine D
ADOs	Antidiabétiques oraux
AS	Apport suffisant
ANR	Apport nutritionnel recommandé
AUC	Aire sous la courbe (pour <i>Area under the curve</i>)
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CHUM	Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
DAFK	Diabète associé à la fibrose kystique
FK	Fibrose kystique
ΔF508	Délétion de la phénylalanine à la position 508 de la protéine du CFTR
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance (pour <i>High performance liquid chromatography</i>)
IGT	Intolérance au glucose (pour <i>Impaired glucose tolerance</i>)
IMC	Indice de masse corporel
INDET	Tolérance indéterminée au glucose (pour <i>Indetermined glucose tolerance</i>)
IPE	Insuffisance pancréatique exocrine
kg	kilogramme
MCFC	<i>Montreal Cystic Fibrosis Cohort</i>
NGT	Tolérance normale au glucose (pour <i>Normal glucose tolerance</i>)
PIVKA	<i>Protein induced by vitamin K absence or vitamin K antagonists</i>
VEMS	Volume expiratoire maximum en une seconde exprimé en litres
VEMS%	Volume expiratoire maximum en une seconde exprimé en pourcentage
UI	Unité internationale

Ce mémoire est dédié à mes parents.

Je ne pourrai jamais vous remercier assez pour votre support.

Remerciements

Ce projet de maîtrise n'aurait pas été possible sans l'aide, le soutien, les compétences et le dévouement de nombreuses personnes que j'ai eu la chance d'avoir autour de moi durant mon parcours aux études supérieures.

Je tiens premièrement à remercier mon directeur de recherche, Dr Rémi Rabasa-Lhoret. Merci énormément de m'avoir permis de faire partie de votre équipe et de m'avoir accordé votre confiance dès mon premier stage de recherche à l'automne 2018. Merci de m'avoir donné la chance de découvrir le monde de la recherche clinique. Vous êtes un mentor hors pair et vous avez su me guider tout au long de cette aventure. Votre soutien, votre patience et vos conseils durant les deux dernières années m'ont permis de cheminer tant au niveau professionnel que personnel. Ce fut un grand honneur de pouvoir travailler avec vous et je serai toujours reconnaissante.

Je tiens aussi à exprimer ma gratitude envers l'équipe exceptionnelle du Dr Rémi Rabasa-Lhoret. En m'y intégrant, j'ai découvert un milieu de recherche agréable et réconfortant où règne entraide et partage. Chaque personne est passionnée et dédiée à améliorer la santé et la qualité de vie de leurs patients. Merci à vous tous pour votre grande générosité et votre grande aide au cours de mes études. Un remerciement particulier à Katherine Desjardins, Dr Kathryn Potter, Dr Valérie Boudreau, et Danijela Bovan pour votre grande disponibilité, vos nombreux conseils et votre implication importante dans mon parcours à la maîtrise.

J'aimerais aussi remercier mes collègues étudiants qui sont devenus des amis proches et qui ont rendu mes études de maîtrise si agréable. Élisabeth, Anne, Florence, Valérie, Joséphine, Lucas, Johann, merci d'avoir mis de la joie et du réconfort dans mon parcours, je me compte extrêmement chanceuse d'avoir pu partager ces années avec vous.

Un merci particulier aux participant(e)s sans qui nos projets n'auraient pu avoir lieu. Je tiens également à remercier les organismes subventionnaires qui ont cru en mon projet et qui m'ont octroyé des bourses telles que CORAMH, le département de nutrition de l'Université de Montréal et la Fondation de l'Institut de recherches cliniques de Montréal.

Finalement, un immense merci à mes meilleures amies, Kaitlin et Loredana, pour leur support constant et leurs mots d'encouragement. Je suis choyée de vous avoir dans ma vie. Un

remerciement précieux à mon compagnon de vie, mon amoureux, Olivier. Merci d'avoir été à mes côtés, de m'avoir supporté et d'avoir été à l'écoute dans les moments les plus difficiles. Pour terminer, un merci tout spécial à ma famille, spécialement mes parents, qui ont toujours cru en moi, et qui m'ont encouragée et soutenue tout au long de mes études. Je vous aime énormément.

Chapitre 1 – Introduction

1.1 La fibrose kystique

1.1.1 Définition et historique

La fibrose kystique (FK), aussi connue sous le nom de mucoviscidose, est une maladie génétique autosomique récessive (1). Il s'agit d'une maladie rare et mortelle, pour laquelle il n'existe aucun traitement curatif à ce jour. La FK est une maladie multi-systémique qui se définit en grande partie par une sueur au goût salée, une toux persistante, des sécrétions de mucus épaisses et visqueuses, des infections pulmonaires fréquentes ainsi qu'une fonction pulmonaire réduite (2).

En 1938, c'est la pédiatre Dorothy Hansine Andersen qui identifia pour la première fois la FK comme une maladie à part entière (1, 3). À cette époque, la FK était considérée comme une maladie infantile et l'espérance de vie était estimée à moins de 6 mois (1). Elle était décrite par une sécrétion excessive de mucus obstruant les canaux exocrines et à des infections pulmonaires fréquentes (1). Dans les années 1950, le défaut de transport des ions chlorure a été identifié comme une composante centrale de la maladie et un test de sudation a été développé pour confirmer le diagnostic de la FK (4). En 1989, il a été découvert que la FK était causée par une mutation du gène codant pour la protéine *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) (5). Suite à ces découvertes, des progrès importants en recherche fondamentale et clinique ont contribué à améliorer la prise en charge des patients dès un très jeune âge, permettant de retarder l'apparition des complications de la maladie. Cependant, la sévérité de la maladie varie grandement d'un individu à l'autre en fonction de multiples facteurs parmi lesquels les facteurs génétiques, l'accès aux traitements et les facteurs environnementaux jouent un rôle essentiel.

1.1.2 Épidémiologie

La FK est la maladie génétique létale la plus répandue dans les populations caucasiennes en Europe et en Amérique du Nord, touchant environ 70 000 personnes dans le monde et plus de 4 344 Canadiens (6). Selon Fibrose Kystique Canada, les Caucasiens représentent 93,2 % des patients canadiens atteints de FK (6). Au Canada, la FK touche environ une naissance sur 3 600 alors qu'une personne sur 25 est porteuse d'un gène de la FK (2). Grâce à l'optimisation des traitements

médicaux et la prise en charge nutritionnelle, l'âge médian de survie des patients atteints de la FK a augmenté de façon constante au cours des dernières décennies, passant de 33 ans en 2001 à 54,3 ans en 2019 (6). Contrairement au début du siècle dernier où la FK était considérée comme une maladie infantile, les adultes représentent maintenant 62,1 % de la population canadienne atteinte de FK (6).

1.1.3 Étiologie

La FK est une maladie génétique, liée à la mutation du gène codant pour la protéine CFTR. En effet, la transmission de la FK se fait selon le mode autosomique récessif, c'est-à-dire que, pour développer la maladie, l'enfant doit hériter d'un gène muté de chacun des deux parents, qui sont donc hétérozygotes (porteurs). Lorsque les deux parents sont porteurs d'un allèle muté, les chances de transmettre les deux allèles mutés sont de 25 % (Figure 1) (2).

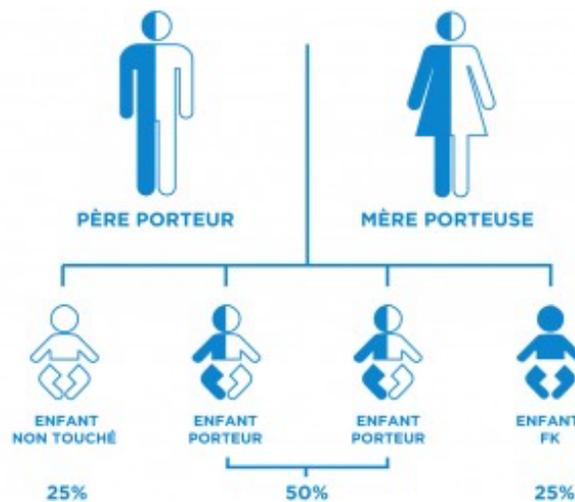


Figure 1. – Transmission génétique de la fibrose kystique (2)

Le gène *CFTR* est situé sur le bras long du chromosome 7 et comprend 27 exons codants pour une protéine du même nom (1, 7). La protéine CFTR est un canal ionique exprimé sur la membrane apicale des cellules épithéliales de divers organes incluant les voies respiratoires, le tube digestif, le pancréas et le foie. La protéine CFTR joue un rôle majeur dans le transport des ions de chlore (Cl^-) et de bicarbonates (HCO_3^-) à travers la membrane cellulaire (8). Elle participe

également à la régulation du transport sodique et potassique afin de réguler l'équilibre hydrique. Dans des conditions normales, le canal CFTR permet aux ions Cl^- et HCO_3^- de passer du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire, ce qui permet de normaliser le pH et contrôler l'hydratation du milieu extracellulaire. En cas de dysfonction ou d'absence du CFTR, la libération des ions chlorure est réduite, le pH diminue (plus acide) et une hyper-réabsorption du sodium s'installe menant à l'apparition d'un mucus déshydraté (8). L'obstruction entraînée par l'accumulation de ce mucus épais et visqueux sur divers organes entraîne de la surinfection et la destruction de certains tissus.

Depuis l'identification du gène *CFTR*, plus de 2 000 mutations ont été répertoriées (6). Ces mutations sont catégorisées en six classes (I à VI) selon le niveau de fonction résiduelle du CFTR (Figure 2). Dépendamment de la mutation, la protéine CFTR peut être absente, réduite en quantité ou présente, mais peu ou pas fonctionnelle. Ces mutations peuvent causer des défauts au niveau de la synthèse, la maturation, l'épissage, la régulation, l'activation et la conduction de la protéine. Cette classification des mutations génétiques permet de mieux comprendre le phénotype des patients et les options de traitements disponibles.

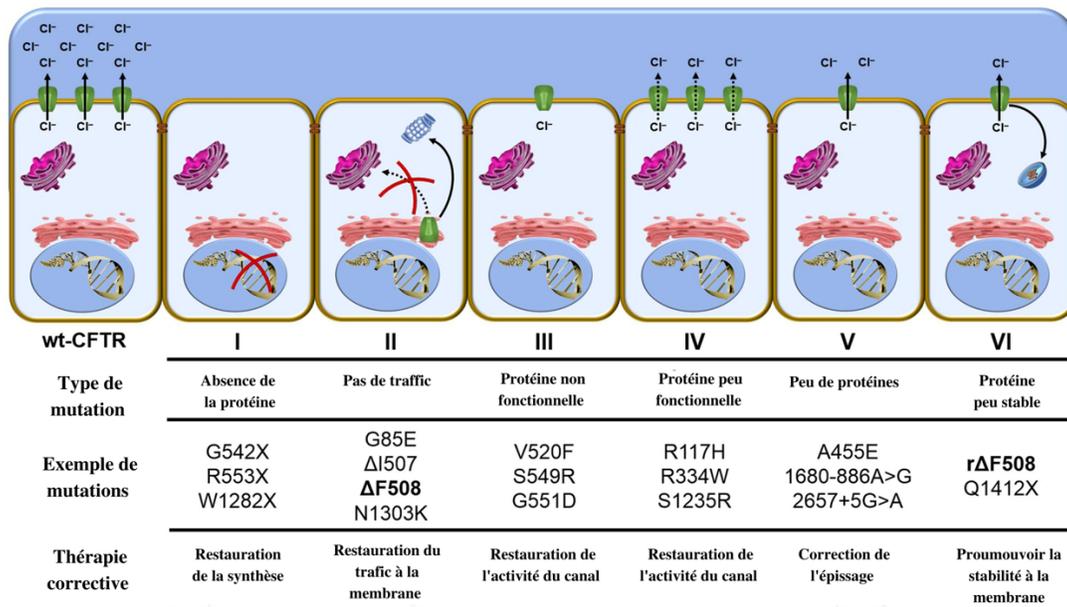


Figure 2. – Classification du gène *CFTR* [Adapté de (9)]

Les classes de mutations I à III sont dites sévères étant donné l'absence quasi complète de protéines CFTR fonctionnelles. La classe I de mutations entraîne un défaut de la transcription dû à la présence de codon stop prématuré. Les mutations de la classe II sont caractérisées par un problème de repliement de la protéine ce qui résulte en un défaut de maturation et en une dégradation prématurée de la protéine (7, 10). La mutation la plus répandue, une délétion de la phénylalanine à la position 508 de la protéine CFTR ($\Delta F508$), appartient à la classe II et représente environ 70 % des mutations du *CFTR* au niveau mondial (6). Les mutations de la classe III affectent la fonction du CFTR avec un problème de transport ou d'activation. Les mutations des classes IV à VI sont dites plus légères, car il y a une activité résiduelle du CFTR. Les mutations de la classe IV sont caractérisées par un défaut de conductance et un transport diminué du chlore. Les mutations de la classe V sont caractérisées par une synthèse anormale et une diminution importante de la quantité de CFTR. Finalement, les mutations de la classe VI sont caractérisées par une régulation défaillante qui entraîne un renouvellement accéléré du CFTR à la surface des cellules.

1.1.4 Physiopathologie de la fibrose kystique

1.1.4.1 Manifestations pulmonaires

Les troubles respiratoires sont la cause principale de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de la FK, représentant 80 % du taux de mortalité (6). La détérioration de la fonction pulmonaire débute souvent à un très jeune âge. Une toux persistante, une respiration sifflante, une augmentation de la production d'expectorations et des infections pulmonaires récurrentes sont tous des symptômes de difficultés respiratoires qui se manifestent dès l'enfance. Progressivement, les infections chroniques sont responsables d'une diminution de la fonction pulmonaire qui évolue vers l'insuffisance respiratoire (9). Dans les voies respiratoires, l'accumulation du mucus épais et visqueux, et la détérioration de la clairance mucociliaire créent un environnement propice à une colonisation par des germes pathogènes. Trois bactéries sont fréquemment retrouvées : *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Burkholderia cepacia*. *Pseudomonas aeruginosa* est la bactérie la plus courante chez les patients atteints de la FK, tous âges confondus. Elle est présente chez près de 40% des patients (11). *Staphylococcus aureus* est souvent la première bactérie identifiée chez les enfants atteints de la FK et elle se situe au deuxième rang pour la fréquence. *Burkholderia cepacia* est plus souvent retrouvée chez les patients FK plus âgés. Elle est associée à une mortalité accrue et à une résistance aux traitements (11). Ces bactéries

développent des capacités d'adaptation les rendant résistants à la défense de l'hôte et aux antibiotiques, menant ainsi à une colonisation dite chronique, nécessitant des traitements antibactériens intraveineux sur une base régulière à l'occasion des surinfections (6). Ces multiples surinfections contribuent également à la réduction de la fonction pulmonaire (12).

Les mécanismes entraînant cette atteinte pulmonaire découlent de l'absence ou du dysfonctionnement de la protéine CFTR (13). L'altération du volume et de la composition ionique du liquide à la surface des cellules épithéliales provoque un dysfonctionnement de la clairance mucociliaire et l'accumulation de mucus dans les voies respiratoires (13). L'accumulation du mucus entraîne un cycle d'obstruction des voies respiratoires, de surinfection, d'apparition de bronchectasies et d'inflammation chronique avec le recrutement de cellules inflammatoires (13). Ces phénomènes ont pour résultats une destruction tissulaire pulmonaire, une altération des échanges gazeux et un déclin progressif de la fonction pulmonaire.

La fonction respiratoire, mesurée plusieurs fois par année dès l'âge de 6 ans, permet d'évaluer et de suivre la santé respiratoire des patients (11). La fonction pulmonaire est mesurée à l'aide d'un test de spirométrie. Ce test permet de mesurer le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS). Le pourcentage du VEMS prédit (VEMS%) d'un patient est calculé avec une formule mathématique en fonction de l'âge, de l'origine ethnique, de la taille et du sexe (11, 14). Cette mesure est la plus courante puisqu'elle permet d'établir la gravité de la maladie pulmonaire et son évolution. La fonction pulmonaire peut être catégorisée selon sa valeur pour décrire le degré de sévérité.

Tableau 1. – Classification de l'atteinte pulmonaire selon le pourcentage du VEMS prédit.

Sévérité de l'atteinte pulmonaire	Valeur prédite du VEMS (%)
Normale	≥ 90
Légère	70 à 89
Modérée	40 à 69
Grave	< 40

Au Canada, la majorité (58,9 %) des enfants atteints de la FK âgés de 6 à 17 ans ont une fonction pulmonaire normale, alors que seulement 19,9 % des adultes ont une fonction pulmonaire normale (11). De l'âge de 6 à 30 ans, la fonction pulmonaire des patients FK diminue de façon constante, avec un déclin annuel moyen de 1,6 % (6, 11). Cependant, les patients qui subissent des exacerbations pulmonaires plus fréquentes peuvent diminuer considérablement leur fonction pulmonaire, soit jusqu'à plus de 10 % en une année par rapport à l'année précédente (15). Les exacerbations pulmonaires sont des périodes intermittentes d'aggravation aiguë des symptômes pulmonaires. Des symptômes tels que la toux, la majoration des expectorations et la fièvre nécessitent souvent un traitement par antibiothérapie intraveineuse. La réduction de la fonction pulmonaire est le facteur le plus fortement associé au risque de mortalité précoce (6). La surveillance de ce paramètre est donc essentielle.

1.1.4.2 Manifestations digestives

Une fonction réduite de la protéine CFTR entraîne des complications importantes au niveau du système digestif. En effet, la protéine CFTR est exprimée tout au long du tractus gastro-intestinal et du pancréas (16). Les différentes atteintes digestives associées à la FK sont l'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine et une altération au niveau de la sécrétion des bicarbonates et des acides biliaires résultant en une malabsorption et une malnutrition.

L'accumulation du mucus épais et visqueux au niveau du système digestif diminue la lumière des intestins et obstrue les canaux pancréatiques. Ceci empêche la livraison d'enzymes pancréatiques vers l'intestin qui sont nécessaires à l'absorption de certains aliments. La réduction de la sécrétion des ions chlorures et bicarbonates retarde la neutralisation de l'acidité gastrique. De plus, les phénomènes d'obstruction des canaux pancréatiques et d'hyper-acidité au niveau du pancréas exocrine entraînent une activation précoce des enzymes digestives à l'intérieur du pancréas, menant à une destruction des cellules acini pancréatiques (17). La destruction progressive du pancréas exocrine s'accompagne d'inflammation et de fibrose progressive qui contribue à l'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) (17).

Environ 85-90% des patients atteints de FK ont une IPE et doivent avoir recours à une supplémentation orale en enzymes digestives afin de bien digérer et absorber les nutriments (18). En effet, la malabsorption des lipides, dont les vitamines liposolubles (A, D, E et K), causée par

l'absence d'enzymes digestives et l'accumulation de mucus entraîne une malabsorption des nutriments et une stéatorrhée, soit une quantité excessive de graisse dans les selles. La malabsorption des lipides entraîne d'autres symptômes digestifs tels que des douleurs abdominales (constipation, ballonnement), une malnutrition, une perte de poids et chez les enfants, un retard de croissance (19). Cette malabsorption peut être confirmée à l'aide d'un dosage de l'élastase fécale pour détecter la quantité de lipides présente dans les selles (20).

Le traitement de la FK inclut des thérapies nutritionnelles intensives visant à prévenir la malnutrition, les carences causées par la malabsorption et une dépense énergétique accrue qui est en grande partie due aux difficultés respiratoires. Une perte de poids est souvent associée à une réduction de la fonction pulmonaire (6). Ainsi, une alimentation adéquate est un facteur clé pour le maintien de la fonction pulmonaire chez les patients atteints de FK. L'autodestruction progressive du pancréas, avec des phénomènes de fibrose et d'inflammation qui entraînent la destruction cellulaire des îlots de Langerhans, peut affecter sa fonction endocrine avec le temps et mener à une intolérance au glucose et au diabète associé à la FK (DAFK) (21).

Au niveau hépatique, le dysfonctionnement du CFTR dans les cellules épithéliales du canal biliaire entraîne une production de bile anormale (22). Ceci peut entraîner diverses complications telles que la cirrhose biliaire, la stéatose hépatique et des calculs biliaires (22). Ces anomalies peuvent aboutir à une insuffisance hépatique avec hypertension portale qui touche 6 à 8 % des patients atteints de la FK et qui peut nécessiter une transplantation hépatique (23).

1.1.4.3 Autres complications

L'ensemble de l'organisme peut être affecté par le dysfonctionnement de la protéine CFTR. Les patients atteints de FK sont donc vulnérables à d'autres complications secondaires. Par exemple, les personnes atteintes de la FK ont souvent des sinusites et des polypes nasaux. Ils ont aussi des complications comme l'ostéoporose et des problèmes de fertilité.

Les complications osseuses chez les patients atteints de FK sont émergentes, complexes et multifactorielles. La maladie osseuse associée à la FK se caractérise par une densité osseuse amoindrie (ostéopénie ou ostéoporose), une fragilité de l'os ainsi qu'un risque élevé de fractures (24). Plusieurs facteurs peuvent être en cause, notamment une malabsorption des

vitamines D et K, un mauvais statut nutritionnel, une puberté retardée, un manque d'activité physique, l'utilisation de corticostéroïdes et un taux élevé de cytokines pro-inflammatoires (25). Ces facteurs entraîneraient un découplage du remodelage osseux qui causerait une diminution de la densité minérale osseuse et une augmentation de la résorption osseuse (26). Entre 10 et 15 % des patients FK, tous âges confondus, auraient une faible densité minérale osseuse (27). Ces complications ont un impact important sur la qualité de vie des patients, car elles contribuent à la diminution de la fonction pulmonaire, par exemple à cause de la réduction de la mobilité des côtes et occasionner des douleurs importantes (25).

Au niveau du système reproducteur, le dysfonctionnement du CFTR entraîne l'absence congénitale du canal déférent chez les hommes. Plus de 90 % des hommes atteints de FK sont infertiles (28). Contrairement aux hommes, les femmes atteintes de FK ne présentent pas de problème de stérilité. La fertilité peut cependant être affectée par différents facteurs tels que l'épaississement de la glaire cervicale qui perturbe le passage des spermatozoïdes dans le col de l'utérus, la présence de polypes dans le col utérin et des ovulations de mauvaise qualité ou absentes (29).

1.1.5 Diabète associé à la fibrose kystique

L'augmentation du taux de survie des patients atteints de FK dans les 15 dernières années a engendré l'émergence de nouvelles comorbidités, dont la plus commune, après les complications respiratoires, est le DAFK (30). Environ 10 % des enfants et 40 à 50 % des adultes sont atteints du DAFK, alors qu'un autre 35 % présente une intolérance au glucose (31). Les patients et les professionnels de la santé doivent donc faire face à de nouveaux enjeux liés au DAFK. Au-delà des risques spécifiques liés à l'hyperglycémie, dont le risque de rétinopathie, néphropathie ou encore neuropathie, le DAFK est associé à un risque accru de mortalité précoce découlant du déclin accéléré du statut nutritionnel et/ou de la fonction pulmonaire, deux indicateurs cliniques importants de la progression de la FK (32). De plus, le dépistage, le diagnostic et le traitement du DAFK sont complexes et ajoutent au fardeau déjà important des soins en place (33). Il s'agit donc d'un enjeu préoccupant qui peut parfois complexifier les traitements chez ces patients.

1.1.5.1 Définition

Bien que la pathophysiologie exacte du DAFK ne soit pas entièrement comprise, la perte progressive de la sécrétion d'insuline suite aux dommages laissés par les pancréatites chroniques, demeure un facteur clé (21). La diminution de la sécrétion d'insuline entraîne peu à peu une augmentation de la glycémie entraînant la transition d'un état pré-diabétique au diabète.

Le DAFK est une forme spécifique de diabète, distincte du diabète de type 1 et du diabète de type 2 (Tableau 2). Contrairement au diabète de type 1, le DAFK n'est pas d'origine auto-immune et la sécrétion d'insuline n'est pas complètement abolie. Ceci permet à beaucoup de patients atteints du DAFK de maintenir une glycémie à jeun normale, pendant une longue période. Cependant, comme pour le diabète de type 1, le DAFK survient fréquemment à un jeune âge, sans qu'il y ait surpoids et le traitement comprend l'insulinothérapie. Inversement, comme dans le diabète de type 2, l'hyperglycémie débute souvent en période post-prandiale avec une longue phase d'intolérance au glucose qui précède le diabète. La résistance à l'insuline, parfois présente chez les patients, pourrait aussi être impliquée dans le développement du DAFK, quoique cette hypothèse demeure controversée (34, 35). Par contre, contrairement au diabète de type 2, la résistance à l'insuline n'est pas la cause étiologique dominante. De plus, comparativement au diabète des types 1 et 2, les complications macrovasculaires sont rares. Les complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) sont toutefois présentes dans le DAFK. Par ailleurs, plusieurs recommandations nutritionnelles diffèrent de celles présentées aux patients avec un diabète de type 1 ou de type 2. La restriction nutritionnelle n'est pas recommandée comme méthode de traitement puisque les besoins nutritionnels des patients atteints de la FK demeurent très élevés pour le maintien d'un profil nutritionnel adéquat et un indice de masse corporel (IMC) dans les normes (36).

Les principaux facteurs de risque du DAFK sont le sexe féminin, l'âge, l'IPE, la maladie hépatobiliaire, une atteinte sévère du gène *CFTR*, le recours à un support nutritionnel entéral ou parentéral et l'utilisation de corticostéroïdes (37). L'implication d'autres facteurs demeure encore mal comprise, telle que le rôle des carences nutritionnelles, dont les carences en vitamine D et vitamine K, ainsi que la relation entre le statut osseux et la glycémie.

Tableau 2. – Différence entre le DAFK, le diabète de type 1 et le diabète de type 2

	Diabète de type 1	Diabète de type 2	Diabète associé à la FK
Âge au diagnostic (ans)	< 20	> 40	18 - 25
IMC moyen	Normal	Surpoids ou obèse	Maigre
Sécrétion d'insuline	Absente	Partiel, variable	Réduite
Sensibilité à l'insuline	Quasi-normale	Très diminuée	Très variable
Complications microvasculaires	Oui	Oui	Oui
Complications macrovasculaires	Oui	Oui	Non
Cause principale du décès	Cardiovasculaire	Cardiovasculaire	Respiratoire
Traitements disponibles	Insuline	ADOs / analogues du récepteur au GLP-1/ Insuline	Insuline / place des ADOs discutée

ADOs : antidiabétiques oraux; IMC : indice de masse corporelle; GLP-1 : glucagon-like protein-1

1.1.5.2 Diagnostic et dépistage du DAFK

Dans le but de minimiser et d'éviter les détériorations cliniques associées à la survenue du DAFK, un test de dépistage du DAFK est recommandé annuellement dès l'âge de 10 ans (38). L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) est le test standard recommandé. Ce dernier est d'une durée de deux heures et s'effectue en matinée lorsque le patient est à jeun. Il nécessite la consommation, en moins de 5 minutes, d'un liquide standardisé contenant 1,75 g de glucose par kg de poids corporel (maximum 75 g). Des échantillons de sang sont prélevés au début et à la fin du test afin de mesurer la glycémie plasmatique. Ce test de dépistage vise à identifier les patients à risque de présenter une intolérance au glucose, afin d'implanter précocement un traitement. La

classification de la tolérance au glucose a été établie selon les lignes directrices sur le DAFK et l'Association américaine du diabète (38) (Tableau 3). Des mesures additionnelles, chaque 30 minutes durant les deux heures du test, sont souvent ajoutées dans le cadre d'études cliniques (38, 39).

Tableau 3. – Classification de la tolérance au glucose en fonction des résultats de l'HGPO

	Glycémie à jeun (mmol/L)		Glycémie après 2 heures (mmol/L)
Tolérance normale	< 7,0		< 7,8
Tolérance indéterminée (INDET) *glycémie à 1 heure \geq 11,1 mmol/L	< 7,0		< 7,8*
Intolérance au glucose (IGT)	< 7,0		7,8-11,0
Diabétique avec ou sans hyperglycémie à jeun	> 7,0	ou	\geq 11,1

Le DAFK est diagnostiqué lorsque la glycémie à jeun est supérieure à 7,0 mmol/L ou celle après 2 heures supérieure à 11,0 mmol/L. Les catégories INDET et IGT sont des états prédiabétiques. Les patients catégorisés « INDET » ont une hyperglycémie à la mi-test, mais celle-ci revient normale à la fin du test.

Les autres méthodes de dépistage du DAFK, telles que l'hémoglobine glycée (HbA1c) et la glycémie à jeun seule, couramment utilisées dans le diabète de type 2, sont peu sensibles chez les patients FK (40). D'abord, la glycémie à jeun est souvent dans les normes (41). On peut aussi observer des valeurs anormalement basses d'HbA1c (moyenne de la glycémie des 3 derniers mois) en raison de l'hypoxie engendrée par les problèmes respiratoires qui peut entraîner un renouvellement plus rapide de l'hémoglobine (41).

1.1.6 Diagnostic et dépistage de la FK

Un diagnostic précoce de la maladie est essentiel pour permettre l'accès aux traitements spécialisés et pour une meilleure santé globale à long terme (42, 43). Le dépistage de la FK était initialement basé sur la reconnaissance des signes et des symptômes caractéristiques de la maladie tels que la toux persistante, la dyspnée, la sinusite, la malnutrition, la stéatorrhée et la pancréatite. De nos jours, il existe un système de dépistage néonatal répandu à travers le monde. Approuvé au Québec depuis 2018, le dépistage néonatal est associé à une diminution des hospitalisations, à une réduction des coûts de santé, une espérance de vie prolongée et une meilleure qualité de vie (43). Ce type de dépistage permet d'identifier les nouveau-nés atteints de la FK avant l'apparition des symptômes de la maladie. Un prélèvement sanguin est effectué sur le talon du nouveau-né afin de mesurer le taux de trypsinogène immunoréactif (TIR), une enzyme produite par le pancréas impliquée dans la perméabilité membranaire. Au Canada, 48 % des cas sont diagnostiqués avec cette nouvelle approche (6). Lorsque le taux de TIR est élevé, les bébés sont référés à un test génétique pour déterminer si celui-ci est porteur d'une mutation du gène *CFTR*. Si le système de dépistage néonatal n'est pas disponible, le dépistage se fait par les signes et les symptômes caractéristiques de la maladie et l'historique familial de FK. Un test de sudation est également effectué pour confirmer le diagnostic de FK. Ce test est la méthode de référence pour confirmer le diagnostic de FK et il permet de mesurer la quantité de chlorure (sel) présente dans la sueur (44). Une concentration de chlorure ≥ 60 mmol/L dans la sueur confirme le diagnostic.

1.1.7 Traitements

Les patients atteints de FK sont suivis étroitement et reçoivent des soins spécialisés. À ce jour, les traitements de la FK visent à maîtriser les symptômes, assurer un apport nutritionnel adéquat, prévenir les infections et diminuer les hospitalisations. Bien que ceux-ci ne permettent pas de guérir la maladie, ils nécessitent tout de même de la constance et un engagement à long terme de la part du patient, de la famille et de l'équipe soignante. En effet, le traitement de la FK se fait de façon multidisciplinaire avec l'aide d'une équipe de professionnels de la santé, dont un ou une :

- Médecin spécialiste, avant tout pneumologue et lorsque requis endocrinologue, gastroentérologue, ORL, etc.;
- Infirmier ou infirmière;
- Nutritionniste;

- Physiothérapeute;
- Travailleur social;
- Et kinésologue.

1.1.7.1 Thérapies pulmonaires

Les thérapies pulmonaires sont essentielles dans la FK pour assurer le dégagement des voies respiratoires du mucus visqueux accumulé. L'augmentation de la clairance mucociliaire permet de diminuer les infections pulmonaires et favoriser le maintien d'une fonction pulmonaire adéquate. Les thérapies couramment utilisées sont les exercices respiratoires, les antibiotiques et les thérapies visant à humidifier les sécrétions (45). Pour les exercices respiratoires, plusieurs méthodes sont proposées telles que la technique de respiration en cycle actif, le drainage autogène, les dispositifs respiratoires oscillants, les dispositifs de compression thoracique à haute fréquence, la pression expiratoire positive et la kinésithérapie respiratoire conventionnelle (46). Les bronchodilatateurs, les corticostéroïdes et les antibiotiques sont utilisés pour agrandir le diamètre de la lumière des voies respiratoires et réduire les infections bactériennes (45). L'exercice physique aérobique est également recommandé pour augmenter la capacité aérobique, la fonction pulmonaire et la qualité de vie (47).

Les exacerbations pulmonaires doivent être traitées de manière précoce et intensive afin de restaurer la fonction pulmonaire telle qu'elle l'était avant l'épisode. Lors de tels épisodes et selon la gravité et le type d'infections, les patients reçoivent fréquemment, en plus des méthodes de dégagement des voies respiratoires, des traitements antibiotiques intraveineux en centre hospitalier ou à domicile. Cette approche multidisciplinaire combinée à une approche nutritionnelle intensive (voir section 1.2) ont permis une amélioration très importante de l'espérance de vie.

1.1.7.2 Traitements pharmacologiques autres que les antibiotiques

En plus des thérapies respiratoires et nutritionnelles, de nombreuses thérapies ont été proposées pour traiter la cause de la FK en corrigeant le défaut génétique. Les modulateurs du gène *CFTR* sont une nouvelle classe de médicaments, qui se sont révélés hautement prometteurs pour améliorer la qualité de vie et la santé globale des patients atteints de la FK avec certains types de mutations. Les modulateurs de type potentialisateur, tel que *ivacaftor*, aident à l'ouverture du canal CFTR. Ceux-ci sont utilisés pour les mutations de type III ou IV. Chez les patients atteints d'une

mutation G551D, l'*ivacaftor* a montré une amélioration de la fonction pulmonaire de plus de 10 % (48). De leur côté, les médicaments de type correcteur, tel que *lumacaftor*, agissent sur le canal CFTR en aidant la protéine CFTR à se rendre à la membrane des cellules permettant ainsi une augmentation de la quantité de canaux à la surface (49). Ceux-ci sont utilisés pour les mutations de type II, comprenant la mutation $\Delta F508$. Plus récemment l'*élexacaftor* a été approuvé. Ce composé réduit l'élimination des protéines CFTR défectueuses dans la cellule, corrige leur repliement et aide à son transport intracellulaire jusqu'au pôle apical. En juin 2021, *trikafta*, un médicament modificateur de la FK composé d'une trithérapie qui combine ces 3 approches (*ivacaftor*, *tézacaftor* et *élexacaftor*) a été approuvé par Santé Canada pour les patients âgés de 12 ans ou plus et porteurs d'au moins une mutation $\Delta F508$. Il pourrait traiter jusqu'à 90 % des Canadiens qui vivent avec la FK. Il est estimé que cette trithérapie (*trikafta*) donnerait lieu à des améliorations radicales de la santé d'ici 2030 (50). L'âge médian de survie des enfants qui naissent avec la FK augmenterait de plus de 9,2 ans et le nombre de décès diminuerait de 15 % (50).

1.2 Thérapie nutritionnelle

Une des composantes centrales du traitement de la FK est la thérapie nutritionnelle. La nutrition joue un rôle clé dans la FK puisqu'un bon statut nutritionnel se traduit par une meilleure fonction pulmonaire et une amélioration de la survie (20). Comme décrit précédemment, l'altération de la fonction du tractus gastro-intestinal et du pancréas chez les patients atteints de FK, entraîne des problèmes de malabsorption et de malnutrition. Les personnes atteintes de la FK ont aussi une dépense énergétique accrue, en raison des efforts respiratoires et des infections chroniques. La thérapie nutritionnelle intensive permet donc d'atteindre ou de maintenir un poids normal et contribue à diminuer les complications pulmonaires. Les recommandations nutritionnelles sont résumées dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4. – Recommandations nutritionnelles spécifiques aux patients atteints de la FK [Adapté (20) et (36)]

Paramètre	Recommandations	Détails
Énergie	110-200 % des besoins énergétiques totaux (BET) de la population générale	<ul style="list-style-type: none"> – Ajustement de l'apport énergétique à la hausse pour atteindre un statut nutritionnel adéquat, en évitant l'obésité – Apport énergétique adapté selon l'âge
Glucides	45 à 50 % BET	<ul style="list-style-type: none"> – Favoriser les aliments riches en fibres pour améliorer la fonction intestinale – Favoriser les sucres complexes et limiter les sucres simples – Éviter les diètes faibles en glucides pouvant entraîner des pertes de poids et un déclin du statut nutritionnel – Favoriser les grains entiers, légumineuses, fruits, légumes riches en amidon, produits laitiers
Lipides	35 à 40 % BET	<ul style="list-style-type: none"> – Combiner avec une thérapie de remplacement d'enzymes pancréatiques – Aucune restriction quant au type et à la quantité de gras
Protéines	15 à 20 % BET	<ul style="list-style-type: none"> – Jusqu'à 200 % de plus que la population générale – Apport calorique élevé – Combiner avec une thérapie de remplacement d'enzymes pancréatiques
Sodium	Aucune restriction en raison de la perte excessive de sodium dans la sueur	<ul style="list-style-type: none"> – Ajout de sel aux aliments ou prendre des comprimés de chlorure de sodium – Perte de sodium accrue lors de certaines situations (c.-à-d. fièvre, exercice/sports, temps chaud, épisodes de respirations rapides).
Thérapie de remplacement des enzymes pancréatiques	<p>Débuter avec 500 unités (U) de lipases/kg de poids corporel/repas</p> <p>Augmenter la dose selon les symptômes de malabsorption jusqu'à un maximum de :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 000 à 2 500 U de lipases/kg par repas ou ; – 10 000 U de lipases/kg par jour ou ; – 2000 à 4 000 U de lipases/g de lipides alimentaires par repas, collations ou breuvages 	<ul style="list-style-type: none"> – Recommander une thérapie de remplacement des enzymes pancréatiques pour tous les patients qui présentent des signes d'insuffisance pancréatique exocrine.
Vitamines et minéraux	Supplémentation au besoin si déficience	<ul style="list-style-type: none"> – Multivitamine pour compenser la malabsorption des vitamines liposolubles A, D, E, et K – Minéraux (calcium, fer, zinc) : Favoriser une alimentation équilibrée et variée

Une alimentation hypercalorique (110 à 200 % des apports énergétiques quotidiens de la population générale) et un traitement de remplacement des enzymes pancréatiques permettent de favoriser le maintien ou l'atteinte d'un statut nutritionnel adéquat (51, 52). Au Québec et au Canada, il est d'usage de suivre les recommandations nutritionnelles de la Fondation américaine de la FK (53). L'apport en macronutriments pour les patients atteints de FK est réparti comme suit : 35 à 40 % des apports énergétiques provenant des lipides, 40 à 45 % provenant des glucides et 15 à 20 % provenant des protéines (20). Une diète riche en sel est également recommandée étant donné la perte excessive de sodium via la sueur (20). Cet apport calorique permet de corriger les carences, maintenir une croissance normale et atteindre un IMC adéquat, soit $\geq 50^{\text{e}}$ percentile pour les adolescents, $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ pour les hommes et $\geq 22 \text{ kg/m}^2$ pour les femmes (20, 52).

Pour corriger l'IPE et favoriser l'absorption des nutriments, la majorité des patients sont soumis à une thérapie de remplacement des enzymes pancréatiques. Ces enzymes micro-encapsulées contiennent des lipases, des protéases et des amylases. La quantité est ajustée en fonction du contenu lipidique des repas, de l'âge et du poids corporel (20). Les patients consomment entre 2000 et 10 000 unités de lipases par kilogramme de poids corporel par jour (20). L'introduction de cette thérapie de remplacement d'enzymes, associée à une libéralisation de la diète depuis 1995, a permis un bond spectaculaire de la survie des patients atteints de FK (54).

Les patients atteints de FK ingèrent aussi quotidiennement des multivitamines, notamment pour compenser la malabsorption des vitamines liposolubles A, D, E et K. Les déficiences en vitamines liposolubles sont présentes chez 10 à 35% des enfants atteints de FK (20). Une déficience en vitamines liposolubles peut affecter toutes les personnes ayant la FK, incluant ceux n'ayant pas une IPE (20). Il est cependant très rare d'observer des signes cliniques d'une déficience sévère chez les patients atteints de la FK (20). L'objectif de la supplémentation en vitamines liposolubles vise plutôt à corriger les niveaux sous-optimaux afin d'atteindre des niveaux sanguins optimaux pour chacune de celles-ci (55). Pour ces raisons, le dosage sanguin annuel des vitamines liposolubles est recommandé.

Tableau 5. – Recommandations quotidiennes en vitamines liposolubles pour les patients avec la FK [Adapté de (20)]

	Recommandations quotidiennes	Valeurs cibles
Vitamine A	10 000 unités internationales (UI)	Valeurs de références variables selon la technique de dosage
Vitamine D	Dose initiale : entre 800 et 2,000 UI Maximum : 10,000 UI jusqu'à correction de la carence	Sérum 25(OH)D Minimum: 20 ng/ml (50 nmol/L)
Vitamine E	200 à 400 UI	Ratio α -tocophérol : cholestérol > 5,4mg/g
Vitamine K	0,3 à 0,5 mg pour les nouveau-nés 1 à 10 mg pour les enfants et les adultes	La mesure de la concentration sanguine n'est pas accessible de routine dans plusieurs milieux

La vitamine A est essentielle au bon fonctionnement des cellules nerveuses photosensibles dans la rétine de l'œil et permet de conserver une bonne vision (56). Elle favorise également le maintien d'une peau en bonne santé et protège l'organisme contre les infections. De 10 à 40 % des patients atteints de la FK ont une déficience en vitamine A (20, 57). Les déficiences en vitamine A peuvent survenir indépendamment de l'âge, du statut nutritionnel, du génotype et de la fonction du pancréas exocrine (20). Chez les patients atteints de la FK, des niveaux sous-optimaux de vitamine A sont associés à diminution de la fonction pulmonaire, une altération de l'état nutritionnel et une augmentation des exacerbations pulmonaires (20, 58). Les recommandations quotidiennes de vitamine A pour les patients atteints de la FK sont de 10 000 unités internationales (UI) (20). Il faut toutefois être prudent avec la supplémentation en vitamine A, afin d'éviter les complications associées à un surdosage. Une hypervitaminose A peut entraîner une fibrose hépatique, une diminution de la densité minérale osseuse et augmenter le risque de fractures (20, 57). Le dosage de la vitamine A est offert et permet de surveiller l'atteinte des taux recommandés.

La vitamine D a une fonction essentielle dans la santé osseuse en étant l'un des principaux régulateurs de l'homéostasie du calcium (59). La cause la plus fréquente de carence en vitamine D est l'absence d'exposition à la lumière du soleil. En hiver, la production endogène de vitamine D est insuffisante pour les gens vivant dans les pays nordiques (20). Dans la FK, la vitamine D pourrait jouer un rôle dans la préservation de la fonction pulmonaire (60), mais son rôle direct est

discuté puisque l'augmentation des taux sanguins ne se traduit pas par une amélioration de la santé pulmonaire (61). Cependant, plus de 90% des enfants et des jeunes adultes atteints de FK ont des taux sous-optimaux de 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D), la forme la plus connue en circulation (20). Une déficience en vitamine D est associée à une diminution de la densité minérale osseuse et à un risque accru d'ostéoporose (20). La Fondation américaine de la FK recommande un dosage annuel de la 25(OH)D sérique à la fin de chaque hiver. Les valeurs sériques optimales se situent entre 75 et 125 nmol/L (30 à 50 ng/ml) (20, 62). La dose quotidienne de supplémentation de vitamine D recommandée chez les patients FK se situe entre 800 et 2000 UI par jour (20, 62). Certains patients présentent tout de même une déficience en vitamine D malgré la supplémentation. Lorsque le dosage de suivi est sous-optimal, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 10 000 UI par jour (20, 62). Bien que les recommandations établies par la Fondation américaine de la FK soient fondées sur des données probantes, elles demeurent tout de même matière à débat dans la littérature scientifique (62). Les recommandations par rapport à la supplémentation en vitamine D sont encore variées et il n'existe aucun consensus sur le dosage optimal et la formule la plus efficace pour la supplémentation.

La vitamine E est connue pour son rôle antioxydant qui permet de protéger le corps des dommages causés aux cellules. Une carence en vitamine E peut entraîner des conséquences graves telles qu'une anémie hémolytique, une altération des réflexes et de la coordination ainsi qu'un déficit cognitif et rétinien (63). Le rôle antioxydant de la vitamine E est particulièrement important dans la FK puisque les exacerbations pulmonaires, les infections chroniques et l'inflammation augmentent le stress oxydatif (20, 64). Les recommandations quotidiennes de vitamine E (α -tocophérol) pour les patients atteints de la FK sont de 200 à 400 UI par jour afin de maintenir les taux sanguins adéquats. À ce jour, les études disponibles sur la supplémentation en vitamine E chez les patients FK montrent que la supplémentation permet d'augmenter les taux sériques, toutefois aucun bénéfice clinique de la supplémentation n'a été démontré (65).

La vitamine K est reconnue pour son rôle dans la coagulation sanguine. Elle joue également un rôle dans le métabolisme osseux. Le statut en vitamine K est souvent sous-optimal chez les patients avec la FK (66-68). La supplémentation en vitamine A, D et E est généralement bien établie, mais les formes et les doses précises de suppléments quotidiens ou hebdomadaires de vitamine K n'ont

pas encore été établies. De plus, le dosage de la vitamine K est beaucoup moins accessible que pour les autres vitamines liposolubles.

Actuellement, les recommandations pour une supplémentation en vitamine K chez les patients avec la FK se situent entre 0,3 à 1,0 mg par jour pour les nouveau-nés et entre 1 à 10 mg par jour pour les enfants et les adultes (20). Une supplémentation quotidienne plutôt qu'hebdomadaire est recommandée puisque le corps a une capacité limitée de stockage de la vitamine K (69, 70). De plus, une toxicité de la vitamine K n'est pas à craindre étant donné l'absence d'effets secondaires documentés reliée à la supplémentation à des doses supraphysiologiques (20). Toutefois, une supplémentation en vitamine K permettant d'atteindre les recommandations de 1 à 10 mg par jour n'est pas de routine dans plusieurs centres. Par exemple, dans la MCFC, les patients se voient prescrire une multivitamine quotidienne (deux capsules de *Centrum Forte*) contenant l'équivalent de : 2 000 UI de vitamine A, 1 200 UI de vitamine D3, 100 UI de vitamine E et 50 mcg de vitamine K₁. En effet, au Québec, un supplément de vitamine K (sous forme de capsule) avec la dose nécessaire (1 à 10 mg) n'est actuellement pas disponible. La vitamine K doit donc être administrée sous forme liquide (au goût un peu désagréable pour les patients) à différentes concentrations par ml. Ainsi, un supplément de vitamine K sous forme liquide est habituellement prescrit seulement chez les patients à risque d'hémoptysie, d'épistaxis et de saignement grave.

Certaines études qui ont évalué l'effet de la prise d'un supplément de vitamine K chez les patients atteints de la FK sont présentées dans le tableau 6. La majorité des études présentes dans la littérature scientifique montrent qu'une supplémentation en vitamine K permet d'augmenter les taux sanguins de vitamine K chez les patients atteints de la FK. Toutefois, certaines études démontrent que malgré la supplémentation en vitamine K, le statut en vitamine K des patients FK demeure sous-optimal (69, 71). Les chercheurs d'une étude ont rapporté que seuls les sujets avec une supplémentation élevée en vitamine K (<1000 mcg/jour) atteignent un statut en vitamine K similaire à ceux des sujets normaux (67). Il existe une grande variabilité dans les études, tant au niveau des mesures choisies pour obtenir le statut en vitamine K, que les modalités d'administration. Certaines études se sont intéressées à la prise de suppléments de vitamine K unique (67, 69, 71), alors que d'autres études se sont intéressées à la prise de suppléments de vitamine K combinée (e.g. multivitamine) (67, 72).

Tableau 6. – Synthèse des études portant sur les effets de la supplémentation en vitamine K chez les patients atteints de la FK

Références et type d'étude	Caractéristiques de la population	Caractéristiques de l'étude	Forces de l'étude	Limites de l'étude	Conclusions
Beker et al., 1997 (71) <i>Essai randomisé contrôlé (Chassé-croisé)</i>	n = 18 (10 H, 8 F) Âge: 13-35 ans Patients FK avec IPE	Durée: 8 semaines (2 x 4 semaines) <u>Intervention:</u> - Pas d'intervention ou - 5 mg vitamine K/sem. <u>Mesures:</u> VK ₁ plasmatique, PIVKA-II, ucOC	- Randomisation - Apports alimentaires en vitamine K sur 3 jours	- Taille de l'échantillon - Pas de période de « washout »	- Augmentation plasmatique en vitamine K ₁ avec 5 mg/semaine, mais la valeur reste inférieure aux niveaux considérés comme optimaux
Wilson et al., 2001 (72) <i>Prospective</i>	n = 75 (45 H, 30 F) Âge: 0.6 - 46 ans Patients FK avec IPE	Durée: 6 mois <u>Intervention:</u> 0.15 mg de vitamine K/jour (Multivitamine ADEK) <u>Mesure:</u> PIVKA-II	- Durée de l'étude - Évalue l'effet sur les patients FK avec IPE et certains sujets souffrant de maladie hépatique	- Pas d'apports alimentaires - Mesure indirecte du statut en vitamine K - Étude « non contrôlée »	- La supplémentation a permis de normaliser les niveaux de PIVKA-II - 40% des patients présentent quand même une déficience malgré la supplémentation - Un supplément quotidien semble plus efficace qu'un supplément hebdomadaire - Davantage de recherches sont nécessaires pour établir une recommandation précise
Nicolaidou et al., 2006 (73) <i>Prospective</i>	n = 45 (23 H, 22 F) Patients FK + IPE : 20 Âge: 6-17 ans Sujet sans FK : 25 Âge : 8-17 ans	Durée : 1 an <u>Intervention :</u> 10 mg de vitamine K/semaine <u>Mesures :</u> VK ₁ plasmatique OC, ucOC	- Durée de l'étude - Questionnaire avec les apports alimentaires	-Pas de valeurs de vitamine K plasmatique après 1 an -Mesure indirecte -Pas de groupe contrôle FK	- Diminution des niveaux ucOC après 1 an de supplémentation, suggérant une amélioration du statut en vitamine K chez les patients FK
Drury et al., 2008 (69) <i>Essai randomisé contrôlé</i>	n = 14 Âge : 8-18 ans Patients FK avec IPE	Durée : 4 semaines <u>Intervention :</u> 1 ou 5 mg/jour de vitamine K <u>Mesures :</u> VK ₁ sérique, ucOC	- Randomisation - Critères d'exclusion bien définis	- Durée de l'étude - Taille de l'échantillon	- Le statut en vitamine K s'est nettement amélioré tant chez les sujets soumis à la dose de 1 mg qu'à la dose de 5 mg - Intervention trop courte pour noter une amélioration à des niveaux optimaux
Dougherty et al., 2010 (67) <i>Prospective</i>	n = 97 (48 H, 49 F) Âge : 8-25 ans Patients FK avec IPE	<u>Intervention :</u> 1. <150 µg/jour (faible; multivitamine ou pas de supplément), 2. 150–999 µg/jour (modéré; vitamine spécifique à la FK) 3. ≥ 1000 µg/jour (élevé; <i>Méphyton</i>) <u>Mesures :</u> ucOC, PIVKA-II	- Taille de l'échantillon - Évaluation de l'effet de la supplémentation en vitamine K à doses variées et sous différentes formes - Comparaison avec 140 sujets en santé - Apport alimentaire en vitamine K	- Mesure indirecte du statut en vitamine K	- Le statut en VK demeure sous-optimal même après la supplémentation, excepté pour les sujets supplémentés à ≥ 1000 µg/jour - Une dose quotidienne élevée semble plus efficace

Abréviations : F, femme; H, homme; IPE, insuffisance pancréatique exocrine; OC, ostéocalcine; PIVKA-II, protein induced by vitamin K absence; ucOC, ostéocalcine décarboxylée; VK₁, vitamine K₁

Ainsi, des études cliniques plus rigoureuses (e.g. essais randomisés contrôlés), de plus longue durée et réalisées sur de plus grandes cohortes sont nécessaires afin de pouvoir établir des recommandations plus précises sur la dose optimale et les modalités d'administration (dose quotidienne ou hebdomadaire, sous forme de supplément unique ou combiné) (70). L'analyse de divers paramètres cliniques, telle que les paramètres du métabolisme osseux et du glucose, devrait aussi être privilégiée dans les études futures sur les effets de la supplémentation en vitamine K chez les patients FK.

1.3 Vitamine K

Bien que la supplémentation en vitamines liposolubles soit de routine dans plusieurs centres, il semble difficile d'établir les doses quotidiennes ou hebdomadaires de suppléments en vitamine K pour les patients atteints de la FK. De plus, les conséquences cliniques d'une carence en vitamine K ne sont pas claires et l'accessibilité au dosage est très limitée. Les études récentes portent à croire qu'un apport optimal en vitamine K peut contribuer à améliorer le traitement des patients avec la FK.

1.3.1 Historique et définition

La vitamine K a été découverte au début des années 1930, par le biochimiste danois Henrik Dam de l'Université de Copenhague. En étudiant le rôle du cholestérol, Dam observa que les poussins avec un régime déficient en stérols et pauvre en lipides avaient tendance à développer des hémorragies sous-cutanées et musculaires. Une série d'études subséquentes ont permis d'établir qu'il existait un nutriment essentiel à la coagulation sanguine pouvant être extraite des aliments. Ce composé actif liposoluble, distinct des vitamines A, D et E, a été dénommé « vitamine K ». En 1943, Henrik Dam et le biochimiste Edward Doisy se sont partagés le Prix Nobel de physiologie et médecine pour la découverte de la vitamine K et de sa structure chimique (74).

1.3.2 Structure chimique et formes actives

La structure chimique de la vitamine K peut être divisée en deux composantes. La première composante, commune aux différentes formes de vitamine K, est un noyau central 2-méthyl-1,4-naphtoquinone (74). La deuxième composante, qui diffère selon les différentes formes de vitamine K, est une chaîne latérale carbonée en position 3 du noyau naphtoquinone (74) La vitamine K existe naturellement dans les aliments sous deux formes : la phylloquinone et les ménaquinones (MK).

La phyloquinone, aussi appelée vitamine K₁, est synthétisée par les végétaux et représente la principale source de vitamine K chez l'humain. Les MK, ou vitamine K₂, forment une famille de composés ayant des chaînes latérales, comprenant 4 à 13 unités isoprènes insaturées (74). Les MK sont représentés par l'abréviation MK-*n*, où *n* correspond à la longueur de la chaîne d'isoprènes. La ménadione, aussi appelée vitamine K₃, n'est pas présente naturellement dans l'alimentation. Il s'agit d'une forme synthétique de la vitamine K qui est disponible sous forme de supplément (74)

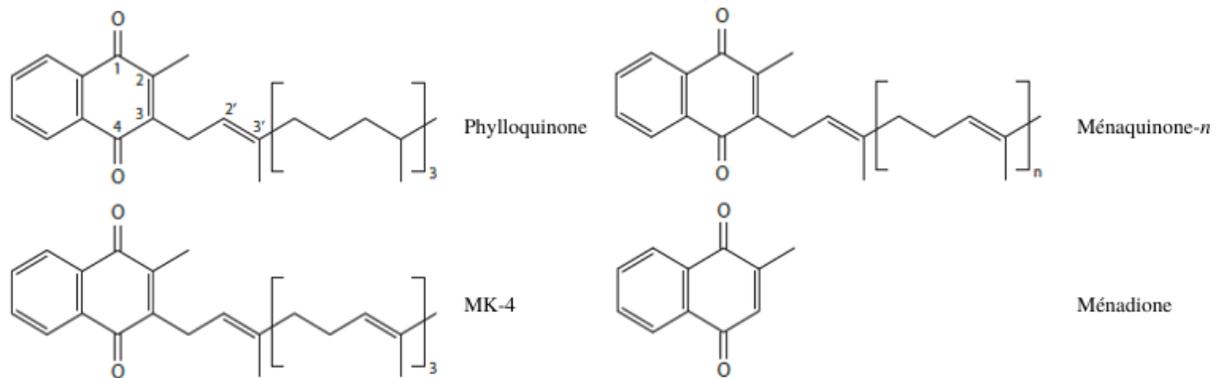


Figure 3. – Structure chimique des différentes formes de vitamine K [Adapté de (75)]

1.3.3 Sources

La phyloquinone se trouve principalement dans les aliments d'origine végétale. On la retrouve dans les légumes verts feuillus, comme les épinards, le brocoli, la bette à carde et le chou frisé (76). On la retrouve également dans certains fruits (e.g., kiwi, rhubarbe, avocat, raisin) et certaines huiles végétales utilisées pour la cuisson comme l'huile de soja, de canola et l'huile d'olive (76). Les MK se trouvent dans les aliments d'origine animale, notamment les viandes, les produits laitiers et les œufs, ainsi que dans les produits fermentés. La meilleure source alimentaire de MK est le nattō, un aliment traditionnel et populaire de la cuisine japonaise fait de fèves de soya fermentées par une bactérie probiotique (*Bacillus subtilis*) (76). Le nattō est très riche en MK-7 (76). Les MK sont aussi synthétisés par les bactéries de la flore intestinale, mais l'absorption est limitée. Seule la MK-4 peut être synthétisée dans les tissus à partir de la phyloquinone ou l'alkylation de la ménadione.

Les suppléments de vitamine K (phyloquinone ou MK) sont disponibles sous différentes formes : comprimés, ampoules ou suppléments de type multivitamine (77). La vitamine K peut également être administrée par injection intramusculaire ou intraveineuse. Les suppléments de vitamine K

sont offerts en vente libre au Canada, mais la dose quotidienne maximale recommandée doit être égale ou inférieure à 120 µg/comprimé (78).

1.3.4 Métabolisme

1.3.4.1 Absorption et biodisponibilité

L'absorption intestinale de la vitamine K suit un trajet similaire à celle des lipides et des autres vitamines liposolubles (79). Une fois ingérée, la phylloquinone est incorporée aux micelles selon un processus qui nécessite la présence de sels biliaires. Ensuite, elle est absorbée par les entérocytes.

La biodisponibilité de la phylloquinone sous forme d'un supplément est d'environ 80 %, mais celle-ci diminue considérablement lorsqu'elle est consommée sous forme alimentaire (76). Toutefois, l'absorption de la vitamine K dans les aliments est améliorée en présence de lipides. Par exemple, la biodisponibilité de la vitamine K des épinards est multipliée par trois lorsque les épinards sont consommés avec du beurre (80).

1.3.4.2 Transport, stockage et excrétion

Une fois dans les entérocytes, la phylloquinone est incorporée aux chylomicrons. Les chylomicrons sont sécrétés dans les vaisseaux lymphatiques avant d'être déversés dans la circulation sanguine. Dans la circulation sanguine, l'enzyme lipoprotéine lipase hydrolyse les triglycérides des chylomicrons et les résidus de chylomicrons sont transportés vers le foie (Figure 4) (79). Ensuite, une partie de la phylloquinone est incorporée aux lipoprotéines de très faible densité (*very low-density lipoproteins*; VLDL) lors de leur synthèse hépatique et sécrétée dans la circulation sanguine afin d'être redirigée vers les tissus périphériques (79). La majorité de la vitamine K est entreposée dans le foie sous forme de phylloquinone et de MK, mais on la retrouve également dans les tissus périphériques, notamment le cerveau, le cœur, le pancréas et les os (79).

Dans la circulation, une grande portion de la vitamine K se retrouve dans les lipoprotéines riches en triglycérides et une plus petite portion (25%) se retrouve dans les lipoprotéines de faible densité (*low density lipoprotein*; LDL) et les lipoprotéines de haute densité (*high density lipoprotein*; HDL) riches en cholestérol (76). La phylloquinone est généralement présente en petite quantité dans la circulation comparativement aux autres vitamines liposolubles (79). La concentration plasmatique ou sérique de phylloquinone peut être utilisée comme marqueur du statut

en vitamine K. Selon Sadowski et *al.*, les valeurs de références pour les adultes en santé se situent entre 0,29 et 2,64 nmol/L (81). À ce jour, la mesure des concentrations des MK est indisponible, puisqu'elles sont généralement trop faibles pour être détectées.

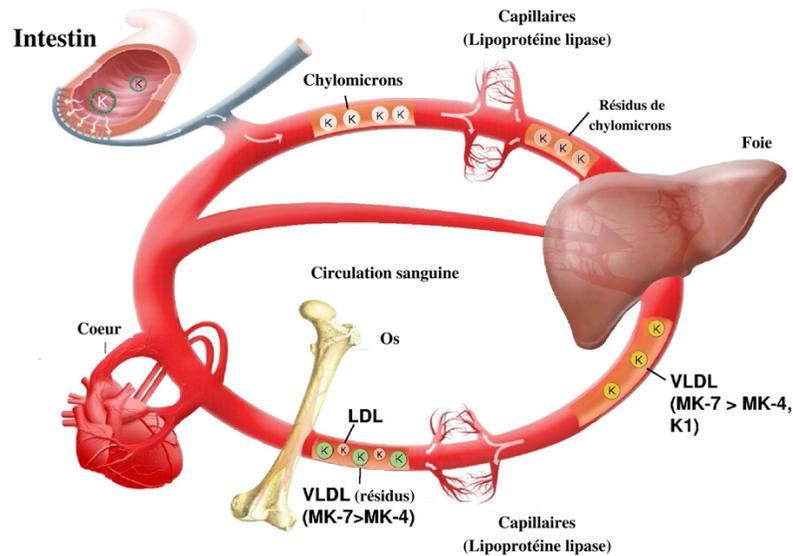


Figure 4. – Métabolisme et transport de la vitamine K dans l'organisme après l'absorption intestinale. Abréviations: K1, vitamine K1; LDL, lipoprotéines de faible densité ; MK-4, ménaquinone-4; MK-7, ménaquinone-7; VLDL, lipoprotéines de très faible densité. [Adapté de (82)]

La vitamine K est rapidement métabolisée et excrétée, ce qui explique les taux sanguins et les réserves tissulaires relativement faibles par rapport aux autres vitamines liposolubles. Environ 20 % de la vitamine K est éliminée dans les urines, alors que 40 à 50% est éliminée dans la bile puis les selles (79).

1.3.5 Rôles de la vitamine K et son implication dans la FK

Plusieurs études cellulaires et animales indiquent que la vitamine K joue un rôle bien au-delà de la coagulation. En effet, depuis quelques années, de nombreuses études scientifiques ont porté sur l'évaluation de l'importance clinique de la vitamine K dans la santé osseuse, la santé vasculaire, le cerveau, la résistance à l'insuline, les troubles cognitifs et les processus inflammatoires (75). Un statut adéquat en vitamine K est donc essentiel, puisqu'elle est impliquée dans plusieurs mécanismes importants pour l'organisme. Chez les patients atteints de la FK, le statut en vitamine

K est de plus en plus surveillé, car la majorité des patients ont des taux insuffisants suite à une malabsorption liée à l'IPE et aux maladies hépatiques (68).

1.3.5.1 Coagulation et coagulopathies

La vitamine K joue un rôle majeur dans l'homéostasie du processus de coagulation. En effet, elle est essentielle au bon fonctionnement de la cascade de coagulation en étant impliquée dans la synthèse de plusieurs facteurs de coagulation, plus particulièrement les facteurs II, VII, IX et X, ainsi que les protéines C, S et Z. La vitamine K sous forme réduite (hydroquinone) est le cofacteur de l'enzyme γ -glutamyl carboxylase (GGCX) qui catalyse les résidus d'acide glutamique (Glu) en résidus d'acide γ -carboxyglutamique (Gla) (75). Dans le processus, la vitamine K est oxydée (vitamine K 2,3-époxyde), mais peut être ramenée sous forme réduite grâce à deux réactions catalysées par l'enzyme réductase (VKOR). Tout d'abord, la vitamine K 2,3-époxyde est réduite à la forme quinone puis à nouveau à la forme hydroquinone, ce qui complète le cycle de la vitamine K.

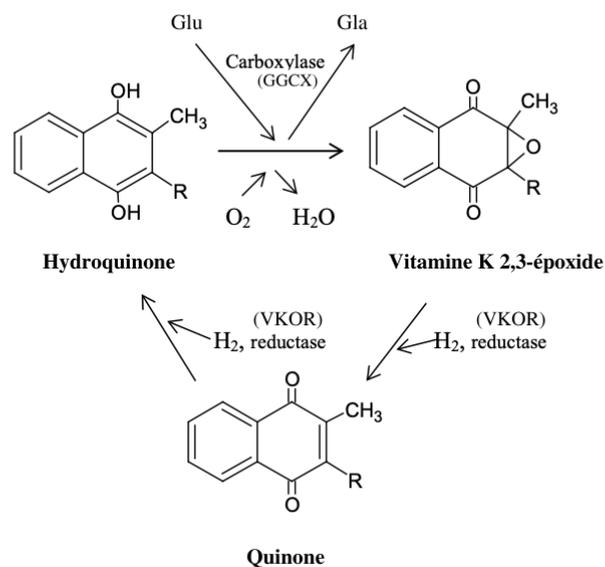


Figure 5. – Cycle de la vitamine K. GGcX, enzyme γ -glutamyl carboxylase ; Gla, résidu d'acide γ -carboxyglutamique ; Glu, résidu d'acide glutamique ; VKOR, vitamine époxyde réductase.

[Inspiré de (76)]

Une γ -carboxylation partielle ou incomplète des facteurs de coagulation, survient lorsque la forme réduite de vitamine K (hydroquinone) est absente ou n'est pas disponible en quantité suffisante ou lorsqu'il y a présence d'antagoniste de la vitamine K (une classe d'anticoagulants) (68). Les protéines qui sont sécrétées dans la circulation suite à une γ -carboxylation partielle ou incomplète peuvent être utilisées comme marqueur fonctionnel du statut en vitamine K. En effet, les PIVKA pour « *protein induced by vitamin K absence or vitamin K antagonists* » sont sécrétés dans le sang et sont détectables à un stade précoce, avant que les facteurs de coagulation classiques ne soient affectés (68).

La coagulopathie par carence en vitamine K peut survenir chez certaines populations spécifiques. Les nouveau-nés sont à risque de carence en vitamine K, en raison du faible transfert placentaire de vitamine K durant la grossesse, de l'immaturation du foie et de l'absence de flore bactérienne dans leur intestin et au faible niveau de vitamine K dans le lait maternel (76). L'administration intramusculaire d'un supplément de 0,5 à 1 mg de phylloquinone dans les 6 heures suivant la naissance est de routine pour tous les nouveau-nés afin de prévenir le syndrome hémorragique du nouveau-né (83). Les patients atteints de la FK sont aussi à risque de carence en vitamine K en raison de la malabsorption intestinale due à l'IPE. Certaines études ont rapporté qu'une carence en vitamine K chez les jeunes adultes atteints de FK peut entraîner des saignements, mais très peu de cas ont été rapportés (84). Des études récentes ont aussi rapporté une incidence accrue de thrombophilie chez les patients FK, une anomalie biologique prédisposant à la formation de caillots sanguins (85, 86). Cette augmentation du risque de thrombose serait multifactorielle et reliée aux cathéters centraux, à l'inflammation, aux problèmes hépatiques, mais aussi au déficit en protéines anticoagulantes C et S (85). Étant donné que les protéines C et S sont dépendantes de la vitamine K, certains chercheurs ont émis l'hypothèse qu'une déficience en vitamine K pourrait contribuer à l'incidence de thrombophilie chez les patients FK (85, 87).

1.3.5.2 Métabolisme osseux

La vitamine K joue un rôle important dans le métabolisme osseux en participant à l'activation de l'ostéocalcine (OC). L'OC est une protéine γ -carboxylée produite par les ostéoblastes (88). Il s'agit de la protéine non collagénique la plus abondante de l'os et son action dépend du statut en vitamine K (88). Elle joue un rôle primordial dans la formation et la minéralisation osseuse (89). L'OC existe dans la circulation sous deux formes : une forme carboxylée et une forme décarboxylée

(« *uncarboxylated* » ou ucOC) (90). Lorsque le statut en vitamine K est sous-optimal, il y a augmentation de l'ucOC dans le sang. Plusieurs études observationnelles ont rapporté un lien entre des apports réduits en vitamine K et une augmentation du risque de fractures ou une diminution de la densité minérale osseuse (91-93). Un effet synergique de la vitamine K et de la vitamine D sur la densité osseuse a aussi été rapporté dans quelques études (94-96).

La FK est associée à un risque accru de maladie osseuse comme l'ostéoporose précoce (51). Les désordres osseux toucheraient environ 11% des patients atteints de la FK (97). Les patients atteints de FK ont un risque accru de fractures ainsi qu'une perte de la densité minérale osseuse (51). En plus des facteurs de risque traditionnels (pauvre statut nutritionnel, notamment en vitamine D, sédentarité, usage de glucocorticoïdes), une déficience en vitamine K a été identifiée comme étant l'une des causes potentielles de cette comorbidité (98). Certaines études chez les patients atteints de la FK ont rapporté que la supplémentation en vitamine K permettait de diminuer les valeurs d'ucOC dans la circulation (69, 71). Une étude effectuée chez 14 patients avec insuffisance pancréatique a montré qu'une supplémentation en vitamine K (1 mg ou 5 mg par jour) pour 1 mois permet de diminuer le pourcentage d'ucOC de 46,8 % à 28,1 % (69). Davantage de recherches sont nécessaires afin de définir des lignes directrices claires quant à la supplémentation pour l'ensemble des patients.

1.3.5.3 Inflammation

Certaines études ont également rapporté une action anti-inflammatoire de la vitamine K. Des études réalisées *in vitro* et chez l'animal suggèrent que la vitamine K inhibe l'activation du facteur de transcription NF- κ B (pour *nuclear factor-kappa B*), diminuant ainsi la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (99, 100). Certaines études réalisées chez l'humain ont révélé une association négative entre l'apport en phylloquinone et les marqueurs inflammatoires (99, 101). Une étude a également démontré que la supplémentation en vitamine K₃ contribuerait à réduire les atteintes pulmonaires liées à l'inflammation dans certaines conditions (102). Bien que ces études pointent vers un rôle potentiel de la vitamine K dans le processus anti-inflammatoire, aucune étude spécifique à la FK n'a encore été réalisée sur le sujet.

1.3.5.4 Métabolisme du glucose

Plus récemment, la vitamine K a été associée au métabolisme du glucose et au métabolisme énergétique (103). L'un des mécanismes pour son implication possible dans l'intolérance au glucose est son rôle de régulation de l'OC. L'OC, par le biais de mécanismes moléculaires, améliore la résistance à l'insuline ainsi que le profil glycémique (104). Cette observation suggère que la vitamine K joue un rôle au niveau des os et sur le risque de diabète. En effet, certaines études ont montré un lien entre les niveaux d'OC et la résistance à l'insuline, l'obésité et le diabète (88, 105). D'autres études sont nécessaires pour en savoir davantage sur le mécanisme moléculaire qui sous-tend le rôle bénéfique de la vitamine K dans l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et du métabolisme du glucose (106).

Considérant le lien entre l'OC et le métabolisme du glucose, ainsi que le risque de déficit en vitamine K, de maladie osseuse et de diabète chez les patients FK, des apports optimaux en vitamine K pourraient avoir un impact positif sur le risque de développer le DAFK. Il n'y a toutefois pas d'étude portant sur le sujet dans la littérature scientifique actuelle.

1.3.6 Recommandations

Les apports nutritionnels de référence (ANREF) pour la vitamine K ont été établis il y a plus de 20 ans par le *Food and Nutrition Board* de l'*Institute of Medicine* (107). Les données disponibles à cette époque ne permettaient pas d'établir le besoin moyen estimé (BME) et l'apport nutritionnel recommandé (ANR) pour la vitamine K. Par conséquent, un apport suffisant (AS) a été fixé en fonction du sexe et de l'âge, chez une population en santé. Les recommandations d'AS pour la vitamine K sont basées sur l'apport alimentaire médian de phylloquinone (107).

Au Canada, les recommandations d'AS de vitamine K pour les adultes sont de 90 µg par jour pour les femmes et de 120 µg par jour pour les hommes (79, 107). Un apport maximal tolérable (AMT) n'a pas été établi pour la vitamine K, puisqu'il n'existe aucune preuve connue de toxicité associée à la consommation de phylloquinone ou de MK. Certaines personnes sont plus à risque de présenter une déficience en vitamine K que la population générale, comme les personnes ayant des troubles de malabsorption ou celle qui prennent des médicaments qui peuvent interférer avec le métabolisme de la vitamine K.

Chapitre 2 – Objectifs et hypothèses

2.1 Hypothèses

De faibles taux sanguins de vitamine K sont associés à une tolérance au glucose altérée dans la population adulte atteinte de la FK.

2.2 Objectifs

Chez les patients atteints de FK, les carences en vitamines liposolubles sont fréquentes, mais le statut en vitamine K est peu documenté. Par ailleurs, près de 50 % des patients adultes développent le DAFK, principalement en raison d'une perte progressive de la sécrétion d'insuline (destruction du pancréas endocrine) et, dans une moindre mesure, à cause des variations dans la résistance à l'insuline. Un autre 30 % des patients adultes seraient intolérants au glucose (6).

Les objectifs de cette étude sont de :

- 1) Caractériser les niveaux en vitamines liposolubles des patients adultes atteints de la FK
- 2) Examiner les associations entre le statut en vitamine K et les mesures du statut nutritionnel, de la fonction pulmonaire et de la tolérance au glucose.

2.3 Contribution de l'étudiante

Pour cette étude, j'ai contribué à l'élaboration et à l'analyse des données sur la vitamine K. J'ai aussi rédigé l'article *Low Vitamin K Status In Adults With Cystic Fibrosis Is Associated With Reduced Body Mass Index And Increased Pseudomonas Colonization*. De plus, basé sur les résultats de cette étude observationnelle, j'ai contribué à l'élaboration d'une étude pilote de supplémentation en vitamine K pour réduire les déficiences chez les patients adultes atteints de la FK. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet d'un supplément de vitamine K sur le statut sérique en vitamine K chez des patients atteints de la FK et de comparer deux modalités d'administration (dose et fréquence) du supplément. Pour ce projet, j'ai contribué à la rédaction du protocole, à la soumission éthique et à la création des documents sources. En parallèle, j'ai contribué au dosage de l'OC dans le laboratoire du Dr Mathieu Ferron et à l'analyse des données. Enfin, j'ai contribué à trois articles; une publication sur la glycémie maximale durant l'HGPO et le risque de diabète chez les patients atteints de la FK publiée dans la revue *Diabetologia* (108),

une publication sur les risques de complications cardiométaboliques chez les patients FK en surpoids ou obèses publiée dans la revue *Clinical Nutrition* (109) et une publication sur la dyslipidémie et le DAFK publiée dans la revue *Journal of Cystic Fibrosis* (110).

Chapitre 3 – Méthodologie

Afin de répondre aux objectifs de l'étude, une sous-analyse a été réalisée à partir des données colligées de la Cohorte de Fibrose Kystique de Montréal (MCFC pour *Montreal Cystic Fibrosis Cohort*). Créée en 2004 par l'équipe du Dr Rémi Rabasa-Lhoret, cette cohorte prospective observationnelle regroupe plus de 300 patients adultes atteints de la FK suivis à la clinique de FK du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Il s'agit de l'une des plus grandes cohortes de FK au Québec. Les participants font partie d'un programme de dépistage systématique qui vise à étudier les mécanismes associés aux anomalies du métabolisme du glucose et aux conséquences de l'intolérance au glucose chez les patients adultes atteints de la FK. Les patients inclus dans la cohorte sont des adultes (≥ 18 ans) atteints de la FK et sans diabète connu au moment du recrutement. Les participants sont recrutés, puis suivis au moment d'un bilan annuel à la clinique de FK du CHUM, incluant un test d'HGPO. Le protocole a été approuvé par le Comité d'éthique de la recherche du CHUM et de l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM). Les formulaires de consentement éclairé ont été examinés et signés par tous les sujets. Des échantillons de sérum sont prélevés au moment de faire le test annuel d'HGPO puis congelés pour analyses futures.

3.1 Design de l'étude et participants

Cette étude est une analyse transversale des données et des échantillons sanguins recueillis dans la MCFC. Les critères d'inclusion et d'exclusion de la MCFC sont indiqués dans le tableau 7.

Tableau 7. – Critères d’inclusion et d’exclusion de la cohorte MCFC

Critères d’inclusion	Critères d’exclusion
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Être atteint de la FK ▪ Âgé \geq 18 ans 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabète connu ▪ Transplantation pulmonaire ou greffe du foie ▪ Exacerbation pulmonaire dans le mois précédant le test d’HGPO ▪ Grossesse en cours ▪ Être atteint d’une autre maladie que la FK qui pourrait influencer significativement la tolérance au glucose selon le jugement de l’investigateur principal ▪ Recevoir des stéroïdes (sauf le <i>Cortef</i> à des doses physiologiques ou des stéroïdes inhalés)

Les concentrations de vitamines liposolubles (A, D et E) ont été obtenues à partir des données collectées de la MCFC : vitamine A (n = 229), vitamine D (n = 116), vitamine E (n = 229). Les concentrations sériques de la vitamine K₁ ont été mesurées à partir des échantillons sanguins obtenus, à l’inclusion, lors du test d’HGPO (n = 168). Durant ces HGPO, plusieurs mesures relatives au contrôle glycémique et à l’état clinique des participants sont recueillies.

3.2 Collecte de données et mesures biochimiques

3.2.1 Collecte de données sur dossier

Les données cliniques suivantes ont été collectées directement dans le dossier médical des participants. Les mesures ont été prises dans le cadre des soins par l’équipe traitante le même jour que le test d’HGPO :

- Âge, sexe

- Fonction pulmonaire : calculée par spirométrie en utilisant le pourcentage prédit du volume expiratoire maximal par seconde (% VEMS : Medgraphic 1870, St. Paul, MN, USA) (14)
- Génotype : classé en trois groupes selon l'expression du gène *CFTR*, homozygote pour la mutation delta F508, hétérozygote pour la mutation delta F508 et autres mutations (ni homozygote ni hétérozygote pour la mutation delta F508) (109)
- Analyses de laboratoire : colonisation bactérienne chronique, HbA1c et profil lipidique. L'HbA1c et le profil lipidique ont été mesurés par réaction enzymatique (ADVIA1650, Bayer Health Care Diagnostics) (111).
- L'IPE : définie par la prise actuelle de suppléments d'enzymes pancréatiques (20).

3.2.2 Mesures anthropométriques

Le poids a été mesuré par l'équipe de recherche au moment de l'HGPO en utilisant une balance électronique (Tanita Corporation Arlington Heights, IL, USA) et la taille a été mesurée avec une toise murale. L'IMC a été calculé en divisant le poids en kilogrammes par le carré de la taille en mètres (kg/m²) (109).

3.2.3 Test de la tolérance au glucose (HGPO)

Pour évaluer la tolérance au glucose, tous les sujets ont subi un test d'HGPO de 2 heures. Ce test a été effectué en matinée au CHUM dans le cadre de leur rendez-vous annuel. Les patients devaient être à jeun depuis au moins 8 h. Ce test consiste à boire un liquide sucré contenant 75 g de glucose (1,75 g/kg de poids corporel jusqu'à un maximum de 75 g). Ce liquide doit être bu en moins de 5 minutes selon les directives de l'*American Diabetes Association* (ADA) et de la *Canadian Diabetes Association* (CDA) (38). Des échantillons sanguins ont été prélevés, via un cathéter veineux, aux temps 0, 30, 60, 90 et 120 minutes durant l'HGPO afin de mesurer les concentrations plasmatiques de glucose et d'insuline. Les niveaux de glucose plasmatique ont été déterminés immédiatement après l'HGPO avec un analyseur de glucose (YSI 2900, YSI Inc.). Les échantillons placés sur la glace ont ensuite été congelés à -80°C et plus tard utilisés pour mesurer l'insuline. L'insuline plasmatique a été mesurée en duplicata grâce à la technique d'essai radio-immunologique (Linco Research, Inc. St-Charles, MO, USA).

Les valeurs de glycémie et d'insuline mesurées durant le test d'HGPO ont été utilisées pour calculer la sensibilité à l'insuline, la sécrétion d'insuline et les excursions totales de glucose et d'insuline. L'indice de Stumvoll *et al.* (112) a été utilisé pour évaluer la sensibilité à l'insuline. L'indice insulino-génique a été calculé selon la formule suivante : $(\text{Insuline } 30 - \text{Insuline } 0) / (\text{Glucose } 30 - \text{Glucose } 0)$. La fonction des cellules bêta (HOMA- β) a été calculée selon la formule suivante : $20 \times \text{insuline à jeun (mU/L)} / \text{glycémie à jeun (mmol/L)} - 3,5$. Pour estimer l'excursion totale du glucose et la sécrétion totale d'insuline, les aires sous la courbe de 0 à 120 min (AUC_{0-120}) pour le glucose (AUC_{GLU}) et l'insuline (AUC_{INS}) ont été calculées en utilisant GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., CA, USA). La sécrétion d'insuline normalisée pour le glucose a été calculée en divisant l' AUC_{INS} par l' AUC_{GLU} ($\text{AUC}_{\text{INS}} / \text{GLU}$). L' $\text{AUC}_{\text{INS}/\text{GLU}}$ a également été calculée pour la première phase de sécrétion d'insuline (précoce, 0 à 30 minutes) et la deuxième phase de sécrétion d'insuline (tardive, 30 à 120 minutes). Si deux valeurs d'insuline ou plus manquaient au cours de l'HGPO, les valeurs d'AUC étaient exclues. Huit valeurs d'insuline ont ainsi été exclues. Aucune valeur de glucose n'était manquante.

3.2.4 Évaluation du statut en vitamines

Les patients de la MCFC se voient prescrire une multivitamine quotidienne contenant l'équivalent de : 2 000 UI de vitamine A, 1 200 UI de vitamine D3, 100 UI de vitamine E et 50 mcg de vitamine K₁. Toutefois, les apports alimentaires ainsi que la supplémentation en vitamine liposolubles pour chacun des patients n'ont pas été recueillis au moment de l'étude.

La vitamine D (25(OH)D) a été dosée sur les prélèvements à jeun, lors du test d'HGPO. La mesure s'est faite au laboratoire du CHUM par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (TQ Detector, Waters, Milford, MA, États-Unis).

Les vitamines A et E ont été mesurées au laboratoire du CHUM par HPLC couplée à une détection par spectrométrie ultraviolette.

Les concentrations sériques de phylloquinone (vitamine K₁) ont été mesurées sur les prélèvements à jeun obtenus lors du test d'HGPO. La mesure a été faite au laboratoire de Dre Guylaine Ferland, à l'Institut de Cardiologie de Montréal, par HPLC telle que décrite par Presse *et al.* (113). Ce test est sensible à une limite inférieure de quantification de 0,03 nmol/L; cette valeur a été attribuée aux échantillons inférieurs à la limite détectable, tandis que les échantillons dans lesquels la

vitamine K n'est pas détectable ont reçu une valeur de 0,00 nmol/L. Une concentration sous-optimale de vitamine K₁ a été définie comme étant <0,30 nmol/L (69, 81).

3.2.5 Catégorisation des participants

Les patients ont été classés en trois catégories en fonction de l'IMC : poids insuffisant (< 18,5 kg/m²), normal (18,5 kg/m² à < 27 kg/m²) et excès de poids/obésité (≥ 27 kg/m²) (109). Pour certaines analyses, les patients ont été divisés en deux groupes en fonction de leur statut en vitamine K₁ : sous-optimal (<0,30 nmol/L) et optimal (≥0,30 nmol/L) (81). En fonction des résultats de glycémie obtenus lors du test d'HGPO, les patients ont été classés selon trois catégories : NGT, AGT (pour tolérance au glucose anormale) ou DAFK *de novo* (Tableau 6). Le groupe AGT regroupe deux catégories d'intolérance au glucose : intolérance au glucose (IGT) et *indeterminate glucose tolerance* (INDET). Ce regroupement permet de gagner de la puissance statistique lors des analyses et est utilisé dans de nombreuses publications (109, 114).

Tableau 8. – Classification de la tolérance au glucose en fonction des résultats de glycémie obtenus durant l'HGPO

Tolérance au glucose	Glycémie à jeun (mmol/L)	Glycémie à 2 heures (mmol/L)
NGT	< 7,0	< 7,8
AGT	< 7,0	≥ 7,8 et < 11,1 (IGT) ou < 7,8, mais ≥ 11,1 à mi-test (60 minutes) (INDET)
DAFK	≥ 7.0	≥ 11,1

3.3 Analyses statistiques

Des statistiques descriptives ont été calculées pour toutes les variables d'intérêt. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart type. Toutes les données continues ont été évaluées pour la normalité de la distribution et des tests paramétriques et non paramétriques ont été utilisés lorsque nécessaire. Les différences entre les groupes de vitamine K ont été évaluées à l'aide du test χ^2 ou du test T de Student. L'ajustement de Bonferroni a été utilisé pour contrôler l'erreur de type I. Des analyses de régression multivariées ont été réalisées entre les concentrations sériques de vitamine K₁ et les indices de sécrétion d'insuline. Les variables dépendantes étaient les indices de sécrétion

d'insuline à jeun (HOMA-B) et les données de l'HGPO (AUC_{INS}/AUC_{GLU} – totale, précoce et tardive; l'indice insulino-génique). Le logiciel statistique IBM SPSS pour Mac (version 25, SPSS Inc, Chicago, IL, États-Unis) a été utilisé pour faire les analyses statistiques. Le logiciel GraphPad Prism pour Mac (Version 9, GraphPad Software Inc., CA, États-Unis) a été utilisé pour calculer les AUCs de la glycémie et de l'insuline. Une valeur de $P \leq 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Chapitre 4 – Résultats

Les résultats de ce mémoire sont présentés sous forme d'article.

Ces résultats ont été présentés par affiche à plusieurs congrès :

- à la Journée de la recherche des cycles supérieurs en nutrition au Département de nutrition de l'Université de Montréal en 2019.
- à la 14^e journée scientifique annuelle du Centre de Recherche du Diabète de Montréal au Centre de recherche du CHUM en 2020
- à la réunion scientifique de la Société québécoise de lipidologie, de nutrition et de métabolisme (SQLNM), du Réseau de recherche en santé cardiométabolique, diabète et obésité (CMDO) et du congrès de la plateforme de recherche sur les complications de l'obésité de l'Université Laval et de l'Université de Sherbrooke (COLoSUS) à Magog en 2020

Ces résultats ont également été présentés oralement :

- au *42nd European Cystic Fibrosis Conference* à Liverpool au Royaume-Uni en 2019.

Low Vitamin K Status In Adults With Cystic Fibrosis Is Associated With Reduced Body Mass Index And Increased Pseudomonas Colonization

Cindy Bergeron^{1,2*}, Kathryn J Potter¹, Valérie Boudreau^{1,2}, Bouchra Ouliass⁴, Anne Bonhoure^{1,5}, Julie Lacombe¹, Marjolaine Mailhot⁶, Annick Lavoie⁶, Mathieu Ferron^{1,3,5}, Guylaine Ferland^{2,4} and Rémi Rabasa-Lhoret^{1-3,5-6}

¹. Montreal Clinical Research Institute (IRCM), Montréal, Québec, Canada;

². Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada;

³. Department of Medicine, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada;

⁴. Montreal Heart Institute, Montreal, Québec, Canada;

⁵. Division of Experimental Medicine, McGill University, Montreal, Québec, Canada;

⁶. Cystic Fibrosis Clinic, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, Québec, Canada.

Abstract

Background: Patients with Cystic Fibrosis (CF) are at high risk of fat-soluble vitamin deficiencies, even with supplementation. The contribution of a suboptimal vitamin K status to respiratory and endocrine pathophysiology in CF has been inadequately characterized.

Methods: Cross-sectional study in adult CF patients (≥ 18 years old) from the Montreal Cystic Fibrosis Cohort. Vitamin K₁ was measured with high performance liquid chromatography (HPLC), using fasted serum samples collected during an oral glucose tolerance test (OGTT: 2h with plasma glucose & insulin every 30 min) (n = 168). Patients were categorized according to vitamin K₁ status (suboptimal defined as <0.30 nmol/L).

Results: Suboptimal vitamin K₁ levels were observed in 66 % of patients. Patients with a suboptimal vitamin K₁ status have a higher risk of colonization with *Pseudomonas aeruginosa* (p=0.001), lower body mass index (BMI) (p=0.001) and were more likely to have exocrine pancreatic insufficiency (p=0.002). Multivariate regression failed to demonstrate significant relationships between clinical variables and log-transformed vitamin K₁ levels. Using an established threshold for vitamin K₁, we did show significantly reduced OGTT-derived measures of insulin secretion in patients with a vitamin K status below 0.30 nmol/L (1st Phase AUC_{INS/GLU} (p=0.002) and AUC_{INS/GLU} (p=0.004)).

Conclusions: Subclinical vitamin K deficiency is more common than other fat-soluble vitamin deficiencies in patients with CF. We failed to demonstrate a clear association between a suboptimal vitamin K status and measures of dysglycemia and insulin secretion. We highlight the potential associations of mild vitamin K deficiency with *pseudomonal* colonization and lower BMI, although these need to be validated in prospective studies.

Keywords: Cystic fibrosis; Adult; Vitamin K; Insulin secretion; Fat mass; Oral glucose tolerance test

Abbreviations: AGT, abnormal glucose tolerance; AUC, area under de curve; BMI, Body mass index; CF, Cystic fibrosis; CFRD, Cystic fibrosis-related diabetes; CFTR, *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*; EPI, exocrine pancreatic insufficiency; FEV₁, forced expiratory volume in 1s; HPLC, high performance liquid chromatography; IGT, impaired glucose tolerance; INDET, indeterminate glucose tolerance; ISI, insulin sensitivity index; MCFC, Montréal Cystic Fibrosis Cohort; NGT, normal glucose tolerance; NW, normal weight; OGTT, Oral glucose tolerance test; OW, overweight; PWCF, Patients With Cystic Fibrosis; UW, underweight.

1. Introduction

Cystic fibrosis (CF) is the most common genetic disease amongst those of Caucasian origin, affecting 1 in 3800 births in Canada (1). It results from mutations in the *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) gene. The absence of a functional CFTR, an important transmembrane chloride channel, leads to the production of thick mucus secretions that impair function of the respiratory, gastrointestinal, and pancreatic exocrine systems. The main cause of pancreatic injury is obstruction of pancreatic ducts by thick mucus, leading to exocrine pancreatic insufficiency (EPI) (2, 3) and impaired fat absorption (4). Resulting EPI affects 90 % of patients with CF (PWCF) and leads to malabsorption of both macronutrients and fat-soluble vitamins (vitamins A, D, E & K) (5). Endocrine pancreatic islets are indirectly affected by bystander effect (6), in which local inflammation adversely affects the mass and function of insulin-producing beta cells.

CF-related diabetes (CFRD) is an increasing complication in PWCF and affects up to 50 % of the adult population (7). Development of CFRD is associated with poorer nutritional status, worsened pulmonary pathology and more chest infections, which translate into an increased early mortality (8). CFRD requires a unique approach to diagnosis and management (8). The pathophysiology of CFRD is complex but a key factor is the progressive decrease of insulin secretion resulting from loss of beta cell mass and function (9, 10). Insulin resistance could also play a role and may be related to greater severity of illness and inflammation (10) The only clearly defined way to reduce the risk of developing CFRD is for PWCF and pancreatic insufficiency to take pancreatic enzymes consistently. It is important to determine what other strategies might be optimized in CF management to reduce the risk of developing CFRD.

Fat-soluble vitamin deficiencies, even mild, can impact PWCF. Vitamin A is critical for vision, immune and skin function, as well as cell differentiation. Vitamin D is critical to bone and calcium metabolism and immune function (11). Vitamin E has anti-oxidant, immune and anti-platelet roles. Vitamin K is an essential cofactor for γ -carboxylation of glutamic acid residues in vitamin-K-dependent coagulation factors, in the bone-derived hormone osteocalcin, in matrix Gla protein, and in several other proteins (12-14). Vitamin K may also play a role in beta cell secretion of insulin (15). From a clinical perspective, it is important to understand the systemic implications of

vitamin deficiencies and whether optimization of vitamin deficiencies protects against common long-term complications of CF, such as CFRD.

PWCF are most at risk of vitamin D and K insufficiency (16). An estimated 90 % of adult PWCF have a vitamin D deficiency (11). Vitamin D deficiency in adults with advanced CF was associated with lower bone mineral density at the hip and spine (17). A vitamin D supplementation trial failed to show a beneficial effect on clinical status or in reducing the risk of CFRD (11); the effect on bone was not examined in this study. Vitamin D status was not associated with glucose tolerance in PWCF at risk for CFRD (18).

Recent studies have demonstrated that 18-70 % of PWCF have a vitamin K deficiency (19, 20). The clinical consequences of vitamin K deficiency in PWCF are unclear (13, 21, 22). Vitamin K deficiency appears to correlate with lower bone mass but is rarely severe enough to be associated with coagulopathy in PWCF (19). Recently, a growing interest has developed concerning the role of vitamin K in glucose metabolism. Recent studies in large populations show that a higher vitamin K intake is associated with a decreased risk of type 2 diabetes (23-25) and reduced insulin resistance (23, 26). A large prospective cohort study of 38 094 men and women, aged 20-70 years, was the first to examine this relationship by assessing dietary intake of vitamin K during a 10.3-year follow-up (23). Dietary intake of both vitamin K₁ and K₂, assessed using a validated food-frequency questionnaire, was associated with a reduced risk of type 2 diabetes (23). Interventional studies in humans also show beneficial effects of vitamin K supplementation in improving insulin resistance (27) and insulin sensitivity (28-30). A randomized, double-blind, controlled trial of 355 elderly nondiabetic men and women found that a daily vitamin K₁ supplementation of 500 µg, over a period of 36 months, had a protective effect on the progression of insulin resistance in older men (27). More recent studies also found that a 4-week daily vitamin K₁ supplementation of 100 µg, in 82 premenopausal and prediabetic women, improved glycemic status and insulin sensitivity (28, 29). Although CFRD is a risk factor for vitamin K deficiency, no studies have examined the effect of vitamin K on insulin secretion and resistance in CF, or the risk of CFRD.

The aim of this observational study was to assess vitamin deficiencies in adult PWCF in the Montreal Cystic Fibrosis Cohort (MCFC). In particular, given the lack of evidence around the impact of vitamin K in CF, the purpose was to look at how vitamin K₁ related to CFRD and whether

there was a negative association between a suboptimal vitamin K₁ status and measures of dysglycemia.

2. Materials and Methods

2.1 Subjects

This is a cross-sectional study on data and samples collected from the Montreal Cystic Fibrosis Cohort (MCFC). Established in 2004, the MCFC is part of an ongoing systematic screening program that aims to study mechanisms associated with glucose abnormalities and consequences of glucose intolerance in adult PWCF (31, 32). The inclusion/exclusion criteria have been previously described (33). Briefly, the main exclusion criteria were previous diagnosis of diabetes, pregnancy and CF exacerbations in the past month. Subjects receiving medication that could interfere with glucose metabolism such as steroid medication (oral or intravenous), ongoing or recent (less than 1 month) intravenous antibiotic treatment or growth hormone treatment were also excluded from the study. The protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal and the Montreal Clinical Research Institute. Informed consent forms were reviewed and signed by all subjects.

2.2 Anthropometric data

All measures were taken on the same day at the time of the diabetes screening. Age, sex, CF-related genotype, glycosylated hemoglobin (HbA1c) and chronic bacterial colonization were extracted from medical files. Chronic bacterial colonization was defined as follows: 50 % or more of samples being positive for specific bacteria in the preceding 12 months (34). Pulmonary function was measured using spirometry with predicted forced expiratory volume in 1 second (%FEV₁: Medgraphic) as a variable (35). EPI was defined by current pancreatic enzyme replacement therapy. Body weight (kg) and body fat (%) were measured using an electronic scale (Tanita Corporation Arlington heights, IL, USA). Standing height (cm) was measured using a wall stadiometer. Body mass index (BMI) was calculated by dividing weight in kilograms by height in meters squared (kg/m²). Genotype was classified into three groups according to CFTR expression: homozygous for the delta F508, heterozygous for the delta F508 mutation and other mutations (neither homozygous nor heterozygous for the delta F508 mutation).

2.3 Measurements of fat-soluble vitamins and assessment of vitamin K status

Patients in the MCFC are prescribed with a daily multivitamin containing 2 000 IU of vitamin A, 1 200 IU of vitamin D₃, 100 IU of vitamin E and 50 µg of vitamin K₁.

Levels of 25(OH)D (vitamin D) were measured by high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (Waters TQ Detector, Milford, MA, USA). Vitamin A and E levels were measured by high-performance liquid chromatography coupled with ultraviolet detection.

Fasting serum phylloquinone (vitamin K₁) concentrations were measured with high performance liquid chromatography (HPLC) with post-column reduction and fluorimetric detection, as described previously (36). This assay is sensitive to a lower limit of quantification of 0.03 nmol/L; below detectable limit samples were assigned this value, while non-detectable samples were assigned a value of 0.00 nmol/L. There is no standard and validated reference range for serum vitamin K₁. We defined a suboptimal vitamin K₁ concentration as <0.30 nmol/L (37, 38). A normal range of 0.29-2.64 nmol/L for serum vitamin K₁, derived from a lognormal distribution in 326 young and elderly adults, has been published by Sadowski *et al.* (37). Nine individuals had vitamin K₁ concentrations below the normal range (<0.29 nmol/L), but no clinical indications of vitamin K deficiency were observed (37). More recently, in a randomized controlled trial of 14 CF patients, a suboptimal vitamin K₁ concentration was defined as <0.30 nmol/L (38). Fifty percent (7/14) of subjects had suboptimal baseline vitamin K₁ levels and 43% (6/14) of all vitamin K₁ levels were below detectable limit (38).

2.4 Oral glucose tolerance test (OGTT)

To assess glucose tolerance, all subjects underwent a 2-hour OGTT in standardized conditions, as previously described (33). Blood samples were collected at 0, 30, 60, 90 and 120 minutes to measure plasma glucose and insulin concentrations. Plasma glucose levels were determined immediately after the OGTT with a glucose analyzer (YSI 2900, YSI Inc.). Insulin samples were frozen at -80°C and later measured in duplicate using a human insulin RIA (Linco Research, Inc.).

Insulin sensitivity and secretion were estimated with indices using OGTT plasma glucose and insulin values. These indices have been validated in the general population, in patients with type 2 diabetes and for insulin secretion in patients living with CF (39, 40). Insulin sensitivity index

(ISI) was estimated using the Stumvoll index (40). Insulinogenic index was calculated using the following formula: (Insuline 30 – Insuline 0) / (Glucose 30 – Glucose 0) (41). HOMA-beta cell function (HOMA-β) was calculated using the following formula: 20 x fasting insulin (mU/L) /fasting glucose (mmol/L) – 3.5 (42). To assess glucose and insulin secretion, total Area Under the Curve (AUC) from 0 to 120 min for glucose (AUC_{GLU}) and insulin (AUC_{INS}) were calculated using GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., CA, USA). Insulin secretion normalized for glucose was calculated by dividing AUC_{INS} over AUC_{GLU} (AUC_{INS/GLU}). AUC_{INS/GLU} was also calculated for 1st phase (early, 0 to 30 mins) and 2nd phase insulin secretion (late, 30 to 120 mins). If two or more insulin values were missing during an OGTT, AUC levels were excluded (n = 8). No glucose data points were missing.

2.5 Patient Categorization

For this analysis, patients were categorized into three BMI categories: underweight (UW: < 18.5 kg/m²), normal (NW: 18.5 kg/m² to < 27 kg/m²), and overweight/obese (OW: ≥ 27 kg/m²) (41). Subjects were divided into two groups according to their vitamin K₁ status: suboptimal (<0.30 nmol/L) and optimal (≥0.30 nmol/L). Patients' glucose tolerance status was established according to OGTT fasting and 2-h glucose values (Table 1). Subjects were categorized as having normal glucose tolerance (NGT), abnormal glucose tolerance (AGT) or *de novo* CFRD. The AGT group consisted of patients with either an Impaired Glucose Tolerance (IGT) or an Indeterminate Glucose Tolerance (INDET).

Table 1. Glucose Tolerance Classification

Glucose Tolerance	Fasting Glucose (mmol/L)	2-h Glucose (mmol/L)
NGT	< 7.0	< 7.8
AGT	< 7.0	≥ 7.8 but < 11.1 (IGT) or < 7.8 but ≥ 11.1 at 1-h (INDET)
CFRD	≥ 7.0	≥ 11.1

2.6 Statistical analysis

Descriptive statistics were computed for all variables of interest. Data values are given as mean \pm standard deviation (SD). All continuous data were evaluated for normality of distribution and parametric and non-parametric tests were used as appropriate. Student's T-Test were used to compare fat-soluble vitamin levels and pancreatic exocrine status. The distributions of vitamin E and serum vitamin K₁ concentrations were skewed to the right; thus, we analyzed these variables using the natural logarithm transformation. Differences between vitamin K status were assessed using χ^2 test or Student's T-Test. Bonferroni adjustment was used to control for type I error.

Multivariate regression analyses were performed between serum vitamin K₁ concentrations and indices of insulin secretion. The dependent variables were indices of insulin secretion derived from fasting (HOMA-B) and stimulated OGTT data (AUC_{INS}/AUC_{GLU} – overall, early and late phases; Insulinogenic index). Model was adjusted for FEV₁%, sex, age and BMI as these are important markers of disease severity in CF. Bonferroni adjustment on p-values was applied for multiple testing. The IBM SPSS statistical software for Mac (Version 25, SPSS Inc, Chicago, IL) was used for all statistical analyses. Statistical significance was accepted when $p \leq 0.05$.

3. Results

3.1 Characterization of fat-soluble vitamin levels in the MCFC cohort

Fat-soluble vitamin concentrations were obtained from the MCFC cohort. Vitamin A and E concentrations were obtained for 229 patients, while vitamin D and K₁ were obtained for 116 and 168 patients, respectively.

We characterized the levels of fat-soluble vitamins (A, D, E and K) and examined the differences between pancreatic exocrine status (Table 2). There were no differences in vitamin levels between pancreatic exocrine status groups for vitamin A and vitamin D. There were positive differences in vitamin levels between pancreatic exocrine groups for vitamin E (p=0.037) and vitamin K₁ (p=0.003).

Table 2. Characterization of fat-soluble vitamins and pancreatic exocrine status

	n	Total (Mean ± SDs)	Subjects with pancreatic insufficiency (%)	Pancreatic sufficiency	Pancreatic insufficiency	p value
Vitamin A (µmol/L)	229	1.70 ± 0.54	79.0	1.78 ± 0.50	1.67 ± 0.55	0.183
Vitamin D (nmol/L)	116	72.91 ± 26.72	75.0	78.97 ± 24.74	70.89 ± 27.18	0.159
Vitamin E (µmol/L)	229	21.71 ± 10.25	79.0	23.96 ± 9.19	21.17 ± 10.49	0.037*
Vitamin K ₁ (nmol/L)	168	0.36 ± 0.57	77.2	0.55 ± 0.59	0.30 ± 0.56	0.003*

Mean and SDs are shown (±); p value was determined using Student's T-Test. *: log transformed. Values in bold represent significant p values. Significant difference when $p \leq 0.05$.

3.2 Clinical characteristic comparison between vitamin K status

We examined the association between vitamin K₁ status and clinical characteristics and outcomes in the MCFC (Table 3). Of the 168 subjects for which serum vitamin K₁ was measured, 84 (50%) were female. On average, patients were 25.65 ± 7.65 years old and 77.2 % were pancreatic insufficient. There were 22 (13.2 %) UW patients, 134 (79.6 %) NW patients and 12 (7.2 %) OW patients. In terms of clinical status, the average FEV₁ was 74.54 ± 22.74 %. More than two thirds (68.7 %) of the subjects were colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. The glucose tolerance classifications were as follows: NGT, 33.9 %; AGT, 55.4%; de novo CFRD, 10.7 %.

There were no significant differences in sex, age, FEV₁% or glucose tolerance groups between patients with suboptimal and optimal vitamin K₁ levels. Suboptimal vitamin K₁ levels were associated with a lower BMI profile, a higher frequency of pancreatic insufficiency and a more severe CFTR mutation class.

There were no differences in liver enzymes or liver function between groups with optimal or suboptimal vitamin K₁ levels. Total cholesterol, LDL-cholesterol and triglyceride levels were different between vitamin K₁ status (<0.0001), with lowest levels in the suboptimal vitamin K₁ group. However, HDL-cholesterol and non-HDL cholesterol were similar between vitamin K₁ status.

Suboptimal vitamin K₁ levels were associated with a higher risk of colonization with *Pseudomonas aeruginosa* ($p=0.001$) but not with other types of infections (Table 4).

Table 3. Clinical characteristics of adult PWCF according to vitamin K₁ status (Mean ± SDs)

Parameters	Vitamin K ₁ (nmol/L)			p Value
	Total n=168	Suboptimal (<0.30 nmol/L) n=111	Optimal (≥0.30 nmol/L) n=57	
Sex				
Female (%)	50	46.8	56.1	0.254*
Age (years)	25.65 ± 7.65	24.84 ± 6.68	27.25 ± 9.13	0.081
Weight (kg)	59.71 ± 10.87	58.55 ± 9.10	61.95 ± 12.15	0.072
BMI (kg/m ²)				
Underweight (<18.5) (%)	13.2	17.5	5.2	
Normal (18.5 - < 27.0) (%)	79.6	80.7	77.6	0.001*
Overweight (≥ 27.0) (%)	7.2	1.8	17.2	
FEV ₁ (%)	74.54 ± 22.74	72.54 ± 22.69	78.35 ± 22.53	0.118
Pancreatic insufficiency (% Yes)	77.2	84.7	62.5	0.001*
CFTR Mutation Class				
Homozygous ΔF508 (%)	53.3	61.5	37.5	
Heterozygous ΔF508 (%)	36.4	33.0	42.9	0.002*
Other (%)	10.3	5.5	19.6	
Glycemic status				
NGT (%)	33.9	30.6	41.1	
AGT (%)	55.4	58.6	48.2	0.437*
CFRD (%)	10.7	10.8	10.7	
ALT (U/L)	24.92 ± 16.34	25.76 ± 16.43	23.28 ± 16.20	0.353
AST (U/L)	24.08 ± 11.25	24.41 ± 12.15	23.44 ± 9.30	0.564
GGT (U/L)	19.41 ± 17.73	18.68 ± 15.73	20.85 ± 21.20	0.460
ALP (U/L)	99.63 ± 36.88	101.92 ± 36.35	95.13 ± 37.82	0.263
Bilirubin (μmol/L)	10.51 ± 6.59	10.16 ± 5.77	11.18 ± 7.98	0.350
Albumin (g/L)	41.69 ± 2.95	41.74 ± 2.95	41.58 ± 2.95	0.762
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.18 ± 0.34	1.13 ± 0.32	1.28 ± 0.36	0.008
LDL-cholesterol (mmol/L)	1.83 ± 0.79	1.65 ± 0.64	2.17 ± 0.92	<0.0001
Non-HDL cholesterol	2.95 ± 0.77	2.85 ± 0.73	3.15 ± 0.82	0.016
Total cholesterol (mmol/L)	3.51 ± 1.00	3.22 ± 0.82	4.08 ± 1.07	<0.0001
Triglycerides (mmol/L)	1.09 ± 0.56	0.94 ± 0.40	1.37 ± 0.71	<0.0001

Abbreviations: BMI, body mass index; FEV₁, forced expiratory volume expired in 1s; NGT, normal glucose tolerance; AGT, abnormal glucose tolerance; CFRD, Cystic fibrosis-related diabetes. Mean and SDs are shown (±). Student's t-test was performed to compare the means of groups. *: χ^2 test was performed for categorical variables. Values in bold represent significant p values. Significant difference when $p \leq 0.002$. Bonferroni adjustment on p-values was applied for multiple testing.

Table 4. Pulmonary colonization according to vitamin K₁ status

Vitamin K ₁ (nmol/L)			
Infections (%Yes)	Suboptimal (<0.30) (nmol/L)	Optimal ≥0.30 (nmol/L)	<i>p</i> value
<i>Staph. aureus</i>	51.9	55.4	0.674
<i>MRSA</i>	12.4	3.6	0.067
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	77.4	52.6	0.001
Other <i>Pseudomonas</i>	15.2	7.0	0.129
<i>Burkholderia Cepacia</i>	2.9	8.8	0.097
<i>Aspergillus</i>	33.3	19.3	0.059
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	16.2	14.5	0.785
Other	35.2	36.8	0.839

Abbreviations : Staph., staphylococcus ; MRSA, Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. (±); *p* value was determined using Student's T-Test. Values in bold represent significant *p* values. Significant difference when $p \leq 0.006$. Bonferroni adjustment on *p*-values was applied for multiple testing.

3.3 Glycemic data comparison between vitamin K₁ status

For clinical purposes, we examined the associations between glycemic data and vitamin K₁ status. Fasting plasma glucose, 1-hour plasma glucose, 2-hour plasma glucose, HbA1c, HOMA-B, insulinogenic index and the index of insulin sensitivity were similar between vitamin K₁ status (Table 5).

We compared glycemic and insulin data derived from the OGTT with 30-minute sampling. There were no differences for AUC_{GLU}, AUC_{INS} and 2nd Phase AUC_{INS/GLU} between the suboptimal and optimal vitamin K₁ status. First phase AUC_{INS/GLU} (p=0.002) and AUC_{INS/GLU} (p=0.004) were significantly lower in the suboptimal vitamin K₁ group after Bonferroni adjustment for multiple testing.

Table 5. Glycemic data of adult PWCF according to vitamin K₁ status (Mean ± SDs)

Parameters	Vitamin K ₁ (nmol/L)			p Value
	Total N=168	Suboptimal (<0.30 nmol/L) N=111	Optimal (≥0.30 nmol/L) N=57	
HbA1c (%)	5.67 ± 0.59	5.73 ± 0.64	5.56 ± 0.48	0.102
Insulin Sensitivity Index	0.118 ± 0.015	0.119 ± 0.015	0.115 ± 0.017	0.156
Insulinogenic Index	7.20 ± 8.68	5.52 ± 4.37	10.46 ± 13.04	0.008
HOMA-β	120.54 ± 83.36	116.53 ± 76.12	128.28 ± 96.07	0.394
Fasting Plasma Glucose (mmol/L)	5.39 ± 0.74	5.40 ± 0.79	5.36 ± 0.64	0.702
1-hour Plasma Glucose (mmol/L)	11.08 ± 3.10	11.31 ± 3.16	10.67 ± 2.96	0.205
2-hour Plasma Glucose (mmol/L)	7.85 ± 3.06	7.97 ± 3.21	7.68 ± 2.78	0.562
Total Plasma Glucose (AUC _{GLU})	1102.05 ± 270.92	1123.02 ± 277.15	1076.63 ± 259.85	0.296
Total Insulin Secretion (AUC _{INS})	5369.10 ± 3324.99	4865.54 ± 3043.98	6327.00 ± 3682.83	0.012
AUC _{INS} /AUC _{GLU}	5.11 ± 3.15	4.53 ± 2.53	6.22 ± 3.90	0.004
1 st Phase AUC _{INS/GLU} (0-30min)	3.13 ± 1.93	2.74 ± 1.41	3.90 ± 2.50	0.002
2 nd Phase AUC _{INS/GLU} (30-120 min)	5.65 ± 3.56	5.04 ± 2.88	6.87 ± 4.38	0.006

Abbreviations: Hb1Ac, hemoglobin A1c; AUC, area under the curve; AUC_{INS/GLU}, AUC_{INSULIN} / AUC_{GLUCOSE}. Mean and SDs are shown (±); p value was determined using Student's T-Test. *: P value was determined by χ^2 . Values in bold represent significant p values. Significant difference when $p \leq 0.004$. Bonferroni adjustment on p-values was applied for multiple testing.

3.4 Multivariate regression analysis

To determine whether vitamin K₁ was a predictor of insulin secretion, multivariate regression analyses were performed. Vitamin K₁ was log-transformed and used as a continuous variable. Indices of insulin secretion derived from fasting (HOMA-β) and stimulated OGTT data (AUC_{INS}/AUC_{GLU} – overall, early and late phases; Insulinogenic index) were used as dependent variables (Table 6). No significant differences were observed between indices of insulin secretion and log-transformed vitamin K₁ levels.

Table 6. Multivariate regression analysis of indices of insulin secretion in CF

	Coefficient	95% CI	<i>p</i> value	Adjusted <i>p</i> value
Total Insulin Secretion (AUC _{INS})	169.996	[-167.72, 507.71]	0.322	1.000
AUC _{INS} (0-30 min)	29.933	[-9.17, 69.03]	0.133	0.927
AUC _{INS/GLU}	0.220	[-0.10, 0.54]	0.171	1.000
Insulinogenic Index	0.420	[-0.45, 1.29]	0.341	1.000
HOMA-β	1.945	[-5.70, 9.59]	0.616	1.000
1 st Phase AUC _{INS/GLU} (0-30min)	0.112	[-0.07, 0.30]	0.230	1.000
2 nd Phase AUC _{INS/GLU} (30-120 min)	0.269	[-0.09, 0.63]	0.134	0.977

Vitamin K (log-transformed) as independent variable. Abbreviations: AUC, area under the curve; AUC_{INS/GLU}, AUC_{INS}/ AUC_{GLU}. Multivariate regression analysis was used. Model was adjusted for FEV₁%, Sex, Age and BMI. Significant difference when $p \leq 0.05$. Bonferroni adjustment on p-values was applied for multiple testing.

4. Discussion

The majority of PWCF receive pancreatic enzymes to treat pancreatic insufficiency but clinical guidelines on screening and replacement of most fat-soluble vitamins are not well established in CF. Fat-soluble vitamins, A, D, E and K play important roles in multiple organ systems and metabolism. Patients with pancreatic insufficiency have a higher risk of CFRD and it has not been clearly established whether vitamin deficiencies play a role in this elevated risk. Using published thresholds for vitamin insufficiencies, we showed that vitamin K₁ levels, but no other fat-soluble vitamins, were significantly reduced in those with pancreatic insufficiency. In patients at risk of more common forms of diabetes, vitamin K deficiencies are associated with a diabetes risk (23-25). In this cross-sectional study, 66 % of the population had a suboptimal vitamin K₁ status. Therefore, we sought to establish whether vitamin K₁ status was associated with the risk of dysglycemia by cross-sectional analysis of an adult population at risk for CFRD.

In this small, cross-sectional study, multivariate regression failed to demonstrate significant relationships between clinical variables and log-transformed vitamin K₁ levels. Using an established threshold for vitamin K₁, we did show significantly reduced OGTT-derived measures of insulin secretion in patients with a vitamin K₁ status below 0.30 nmol/L. Overall, this cross-sectional analysis failed to demonstrate a clear association between a suboptimal vitamin K₁ status and measures of dysglycemia. Larger cross-sectional and prospective studies, as well as therapeutic studies of vitamin K replacement, will be important to more clearly delineate whether vitamin K deficiency increases the risk of developing CFRD and whether there are other long-term clinical associations with suboptimal vitamin K status.

We presented some preliminary data that suggests that suboptimal vitamin K₁ levels might be associated with poorer insulin secretion. This was a small study, and this trend needs to be validated in further studies to ensure its validity. Previous work has underscored a role for vitamin K in insulin secretion. Rats exposed to a low vitamin K diet had an altered early insulin response and late hyperinsulinemia (42). Further observational studies in humans showed evidence of an association between high vitamin K (dietary intake or circulating vitamin K₁) and a reduced risk of type 2 diabetes (23-25). Interventional studies also show similar indications of an improved insulin response with vitamin K supplementation (27-29, 43). One study showed that an intake of 500 µg of vitamin K, for a period of 36 months, reduced the progression of insulin resistance most

notably in elderly men, however, this was not the case for women (27). A protective role of vitamin K against insulin resistance has been proposed in several studies (23, 26, 27). Similar results of an association between higher dietary vitamin K and reduced insulin resistance were reported in a large population study of over 2700 adult men and women (26). Static measures did not show an effect of vitamin K on insulin resistance in this analysis, though this needs to be studied in a larger population prospectively.

The reasons underlying a potential beneficial effect of high vitamin K intake on insulin secretion and type 2 diabetes remain slightly ambiguous. Potential mechanisms behind the effect of vitamin K on glucose homeostasis and/or insulin sensitivity could involve a vitamin K-dependent protein. Several studies carried out in humans have shown the existence of a positive correlation between the uncarboxylated form of osteocalcin (ucOC) and insulin secretion/sensitivity, as well as an inverse association with glycemic parameters (15, 44, 45). Another proposed hypothesis is the inhibitory effect of vitamin K on proinflammatory cytokines. Essentially, it is possible that vitamin K intakes may decrease inflammation and potentially improve insulin sensitivity (46).

Some of the challenges to finding standards for vitamin K and establishing a target threshold is mainly due to the great heterogeneity in reported studies. They're a variety of methods of assessing vitamin K status (e.g. ucOC, *protein induced by vitamin K absence-II* (PIVKA-II), International Normalized Ratio (INR), serum vitamin K₁) and functions in research, none of which can be considered a gold standard. The limited accessibility of serum concentrations of vitamin K₁ in clinical settings also pose certain limitations. Likewise, the studies all vary on their methods of administration (daily or weekly, single or combined supplement) and approaches (follow-up period, dietary intake, dosage), all of which are major limitations to establishing clinical guidelines or screening recommendations. The few intervention studies available do not offer guidelines for optimizing vitamin K levels in a simple and efficient manner in CF patients (47).

This paper is the first to investigate the relationship between vitamin K levels, glucose metabolism, and clinical status in PWCF using an assay that directly measures vitamin K₁. Vitamin K deficiency has historically been challenging to characterize. In clinical settings, prothrombin time and the INR are frequently used to evaluate vitamin K status. These methods have low sensitivity, as they show vitamin K deficiency when the amount of uncarboxylated coagulation factors exceeds 50 % (48). Few PWCF develop vitamin K deficiency-related coagulopathies (16).

Circulating phylloquinone concentrations, measured by HPLC, offer a direct measurement of vitamin K levels and have been proven adequate to measure long-term vitamin K status in older adults (49). Our findings of suboptimal vitamin K levels in 66 % of the cohort are consistent with previous reports of suboptimal vitamin K levels in 50-70 % of PWCF where serum phylloquinone concentrations were measured using HPLC (38). The need for standardized assays for measuring vitamin K status is a major limitation to research in this area. We propose that assays directly measuring vitamin K₁ may be evaluated against the current clinical standard to determine whether these might be better clinical markers of early mild vitamin K deficiency.

Risk factors for fat-soluble vitamin deficiencies include inadequate supplementation, maldigestion and malabsorption due to EPI, CF liver disease, severe mutations in both alleles or the homozygous F508del genotype and glucocorticoid exposure (20). We demonstrate that, in PWCF, a suboptimal vitamin K₁ status is associated with lower BMI profile and lower levels of total cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides. Furthermore, a suboptimal vitamin K₁ is associated with a higher risk of colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. Given the cross-sectional design of the study, we could not determine causality between vitamin K deficiency and low BMI. BMI could simply be a marker of lipid malabsorption. Suboptimal vitamin K status was not associated with measures of respiratory function (FEV₁), consistent with a previous publication (50). We did, however, note that pulmonary colonization by *Pseudomonas* species was significantly greater in patients with a suboptimal vitamin K status.

Respiratory infection by *Pseudomonas aeruginosa* is a major risk factor for pulmonary exacerbations and chronic lung infection in CF (51). The presence of an association with *Pseudomonas* suggests a possible contribution to poorer lung health. Possible mechanisms underlying this association between vitamin K status and colonization by *Pseudomonas* could be the antibacterial role of vitamin K. Recently, the antibacterial effect of menadione, a synthetic form of vitamin K, on the action of *Pseudomonas* has been shown *in vitro* (52). The lipid-soluble nature of menadione could modify the fluidity of bacterial membranes and make them more permeable to external agents, such as antibiotics (52). However, the association between vitamin K₁ status and *Pseudomonas* may not be causative or reproducible.

We observed a positive association between vitamin K₁ status and main lipid parameters. Our team has previously reported that abnormal lipid parameters associated with the risk of type 2 diabetes

in the general population (mainly high triglycerides and low HDL-cholesterol) are not associated with the occurrence of CFRD (53). Low total cholesterol and LDL-cholesterol is often reported in patients with severe disease (54). However, since circulating vitamin K₁ is mainly carried by triglyceride rich proteins and to a lesser extent, low- and high-density lipoproteins, there is potential for making incorrect conclusions. Although, suboptimal vitamin K₁ status was associated with a poorer state of health in patients living with CF (more frequent colonization with *Pseudomonas*, lower BMI, lower lipid profile), it is likely that these parameters represent, at least in part, a more severe disease. Prospective and interventional studies are needed to establish the possible role of vitamin K in these abnormalities.

Finally, we examined the association of vitamin K with glucose metabolism. A multivariate regression failed to demonstrate significant relationships between indices of insulin secretion and log-transformed continuous vitamin K₁ levels. However, early-phase insulin secretion and AUC_{INS/GLU} were significantly lower in the suboptimal vitamin K₁ status group. These findings suggest that patients with lower vitamin K levels may have less efficient insulin secretion in response to a glycemic stimulus. Further studies are needed to determine whether optimized vitamin K levels may reduce the risk of CFRD.

Limitations

We acknowledge the limitations of this cross-sectional study. The MCFC represents a relatively homogeneous Canadian population from a single hospital. Patients were selected according to strict inclusion and exclusion criteria such that members of the cohort tend to be younger and healthier than other described cohorts with CF. In conjunction with the relatively small size of the population (n=229), not all patients from the cohort had vitamin K levels (n=168). We also recognize that the established threshold for suboptimal vitamin K used for this study is subject to error and lacks substantial studies to provide support. Furthermore, vitamin K₁ concentrations mainly reflect the recent dietary intake of phylloquinone, as opposed to the overall amount of vitamin K in the body. Assessment of fat-soluble supplements and dietary vitamin K₁ intakes were not reported. However, all patients were exposed to similar recommendations and followed and lived in comparable environments. As with any cross-sectional analysis, causality cannot be established and a lower BMI, higher prevalence of pancreatic insufficiency and higher colonization

by *Pseudomonas* in patients with suboptimal vitamin K₁ status may be markers of higher disease severity and/or less therapeutic compliance.

5. Conclusion

In conclusion, our results suggest that subclinical vitamin K deficiency is more common than other fat-soluble vitamin deficiencies in PWCF and occurred in 66% of the population. We failed to demonstrate a clear association between a suboptimal vitamin K status and measures of dysglycemia and insulin secretion. We highlight the potential associations of mild vitamin K deficiency with *pseudomonal* colonization and lower BMI. Larger cross-sectional and prospective studies, as well as therapeutic studies of vitamin K replacement, will be important to more clearly delineate whether vitamin K deficiency increases the risk of developing CFRD and whether there are other long-term clinical associations with suboptimal vitamin K₁ status.

Acknowledgments

The authors wish to thank all the nurses at the diabetes and CF clinics for their technical assistance with the OGTTs.

Author Contributions:

CB, KP, VB, and RRL designed research; CB, VB, and AB conducted research; GF performed vitamin K₁ analysis; CB, KP, JL and VB analyzed data; CB, KP, and RRL wrote the paper; CB, KP and RRL had primary responsibility for final content. All authors read and approved the final manuscript.

Conflict of Interest

The authors have nothing to disclose.

Sources of Support

This work was supported by the J-A DeSeve diabetes research chair and a CF Canada operating grant (#3186), both awarded to RRL. CB holds a scholarship from the Montreal Clinical Research Institute. VB holds a scholarship from the Fonds de recherche du Québec - Santé and from the Canadian Institutes of Health Research.

References

1. Panagopoulou P, Fotoulaki M, Nikolaou A, Nousia-Arvanitakis S. Prevalence of malnutrition and obesity among cystic fibrosis patients. *Pediatr Int.* 2014;56(1):89-94.
2. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2013;1(2):148-57.
3. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16 Suppl 2:S70-S8.
4. Okebukola PO, Kansra S, Barrett J. Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;9:CD009422.
5. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(3):531-46.
6. Kelsey R, Manderson Koivula FN, McClenaghan NH, Kelly C. Cystic Fibrosis-Related Diabetes: Pathophysiology and Therapeutic Challenges. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2019;12:1179551419851770.
7. Brennan AL, Beynon J. Clinical updates in cystic fibrosis-related diabetes. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(2):236-50.
8. Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1998;133(1):10-7.
9. Sun X, Yi Y, Xie W, Liang B, Winter MC, He N, et al. CFTR Influences Beta Cell Function and Insulin Secretion Through Non-Cell Autonomous Exocrine-Derived Factors. *Endocrinology.* 2017;158(10):3325-38.
10. Moran A, Becker D, Casella SJ, Gottlieb PA, Kirkman MS, Marshall BC, et al. Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2677-83.
11. Lehoux Dubois C, Labreche E, Boudreau V, Colomba J, Mailhot M, Lavoie A, et al. Extra-skeletal impact of vitamin D supplementation protocol in an adult population with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2019;38(4):1666-71.
12. Ferland G. Vitamin K. 2020. In: *Present Knowledge in Nutrition* [Internet]. Washington, DC: Academic Press. 11th Edition. [137-53].
13. Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research. *Adv Nutr.* 2012;3(2):182-95.

14. Mera P, Ferron M, Mosialou I. Regulation of Energy Metabolism by Bone-Derived Hormones. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(6).
15. Ho HJ, Komai M, Shirakawa H. Beneficial Effects of Vitamin K Status on Glycemic Regulation and Diabetes Mellitus: A Mini-Review. *Nutrients.* 2020;12(8).
16. Li L, Somers S. Dietary intake and nutritional status of micronutrients in adults with cystic fibrosis in relation to current recommendations. *Clin Nutr.* 2016;35(4):775-82.
17. Donovan DS, Jr., Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V, Schulman L, McGregor C, et al. Bone mass and vitamin D deficiency in adults with advanced cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(6 Pt 1):1892-9.
18. 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 Metab.* 2016;42(2):135-8.
19. Rana M, Wong-See D, Katz T, Gaskin K, Whitehead B, Jaffe A, et al. Fat-soluble vitamin deficiency in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Clin Pathol.* 2014;67(7):605-8.
20. Krzyzanowska P, Pogorzelski A, Skorupa W, Moczko J, Grebowiec P, Walkowiak J. Exogenous and endogenous determinants of vitamin K status in cystic fibrosis. *Sci Rep.* 2015;5:12000.
21. Ferland G. Vitamin K. *Present Knowledge in Nutrition.* p. 230-47.
22. Shearer MJ. Vitamin K metabolism and nutriture. *Blood Rev.* 1992;6(2):92-104.
23. Beulens JW, van der AD, Grobbee DE, Sluijs I, Spijkerman AM, van der Schouw YT. Dietary phylloquinone and menaquinones intakes and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(8):1699-705.
24. Ibarrola-Jurado N, Salas-Salvado J, Martinez-Gonzalez MA, Bullo M. Dietary phylloquinone intake and risk of type 2 diabetes in elderly subjects at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(5):1113-8.
25. Zwakenberg SR, Remmelzwaal S, Beulens JWJ, Booth SL, Burgess S, Dashti HS, et al. Circulating Phylloquinone Concentrations and Risk of Type 2 Diabetes: A Mendelian Randomization Study. *Diabetes.* 2019;68(1):220-5.
26. Yoshida M, Booth SL, Meigs JB, Saltzman E, Jacques PF. Phylloquinone intake, insulin sensitivity, and glycemic status in men and women. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(1):210-5.

27. Yoshida M, Jacques PF, Meigs JB, Saltzman E, Shea MK, Gundberg C, et al. Effect of vitamin K supplementation on insulin resistance in older men and women. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2092-6.
28. Rasekhi H, Karandish M, Jalali MT, Mohammadshahi M, Zarei M, Saki A, et al. Phylloquinone supplementation improves glycemic status independent of the effects of adiponectin levels in premenopausal women with prediabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14(1):1.
29. Rasekhi H, Karandish M, Jalali MT, Mohammad-Shahi M, Zarei M, Saki A, et al. The effect of vitamin K1 supplementation on sensitivity and insulin resistance via osteocalcin in prediabetic women: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(8):891-5.
30. Choi HJ, Yu J, Choi H, An JH, Kim SW, Park KS, et al. Vitamin K2 supplementation improves insulin sensitivity via osteocalcin metabolism: a placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2011;34(9):e147.
31. Boudreau V, Coriati A, Hammana I, Ziai S, Desjardins K, Berthiaume Y, et al. Variation of glucose tolerance in adult patients with cystic fibrosis: What is the potential contribution of insulin sensitivity? *J Cyst Fibros*. 2016;15(6):839-45.
32. Hammana I, Potvin S, Tardif A, Berthiaume Y, Coderre L, Rabasa-Lhoret R. Validation of insulin secretion indices in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2009;8(6):378-81.
33. Coriati A, Belson L, Ziai S, Haberer E, Gauthier MS, Mailhot G, et al. Impact of sex on insulin secretion in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1767-73.
34. Pressler T, Bohmova C, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Hoiby N, et al. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: EuroCareCF Working Group report. *J Cyst Fibros*. 2011;10 Suppl 2:S75-8.
35. Johnson JD, Theurer WM. A stepwise approach to the interpretation of pulmonary function tests. *Am Fam Physician*. 2014;89(5):359-66.
36. Presse N, Belleville S, Gaudreau P, Greenwood CE, Kergoat MJ, Morais JA, et al. Vitamin K status and cognitive function in healthy older adults. *Neurobiol Aging*. 2013;34(12):2777-83.
37. Sadowski JA, Hood SJ, Dallal GE, Garry PJ. Phylloquinone in plasma from elderly and young adults: factors influencing its concentration. *Am J Clin Nutr*. 1989;50(1):100-8.

38. Drury D, Grey VL, Ferland G, Gundberg C, Lands LC. Efficacy of high dose phylloquinone in correcting vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2008;7(5):457-9.
39. Ziai S, Belson L, Hammana I, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R. Validation of insulin secretion indices in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011;10(2):145.
40. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haefen T, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000;23(3):295-301.
41. Hyogo H, Yamagishi S, Maeda S, Kimura Y, Ishitobi T, Chayama K. Increased insulinogenic index is an independent determinant of nonalcoholic fatty liver disease activity score in patients with normal glucose tolerance. *Dig Liver Dis*. 2012;44(11):935-9.
42. Garg MK, Dutta MK, Mahalle N. Study of beta-cell function (by HOMA model) in metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(Suppl 1):S44-9.
43. 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. *J Pediatr*. 2017;181S:S4-S15 e1.
44. Sakamoto N, Wakabayashi I, Sakamoto K. Low vitamin K intake effects on glucose tolerance in rats. *Int J Vitam Nutr Res*. 1999;69(1):27-31.
45. Sakamoto N, Nishiike T, Iguchi H, Sakamoto K. Possible effects of one week vitamin K (menaquinone-4) tablets intake on glucose tolerance in healthy young male volunteers with different descarboxy prothrombin levels. *Clin Nutr*. 2000;19(4):259-63.
46. Le Doan V, Marcil V. [Osteocalcin and glucose metabolism: assessment of human studies]. *Med Sci (Paris)*. 2017;33(4):417-22.
47. Zoch ML, Clemens TL, Riddle RC. New insights into the biology of osteocalcin. *Bone*. 2016;82:42-9.
48. Gore AP, Kwon SH, Stenbit AE. A roadmap to the brittle bones of cystic fibrosis. *J Osteoporos*. 2010;2011:926045.
49. Jagannath VA, Thaker V, Chang AB, Price AI. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6:CD008482.
50. Mosler K, von Kries R, Vermeer C, Saupe J, Schmitz T, Schuster A. Assessment of vitamin K deficiency in CF--how much sophistication is useful? *J Cyst Fibros*. 2003;2(2):91-6.

51. Presse N, Gaudreau P, Greenwood CE, Kergoat MJ, Morais JA, Payette H, et al. A single measurement of serum phylloquinone is an adequate indicator of long-term phylloquinone exposure in healthy older adults. *J Nutr.* 2012;142(10):1910-6.
52. Krzyzanowska P, Drzymala-Czyz S, Rohovyk N, Bober L, Moczko J, Rachel M, et al. Prevalence of vitamin K deficiency and associated factors in non-supplemented cystic fibrosis patients. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(1):e19-e25.
53. Bhagirath AY, Li Y, Somayajula D, Dadashi M, Badr S, Duan K. Cystic fibrosis lung environment and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):174.
54. Andrade JC, Morais Braga MF, Guedes GM, Tintino SR, Freitas MA, Quintans LJ, Jr., et al. Menadione (vitamin K) enhances the antibiotic activity of drugs by cell membrane permeabilization mechanism. *Saudi J Biol Sci.* 2017;24(1):59-64.
55. Colomba J, Rabasa-Lhoret R, Bonhoure A, Bergeron C, Boudreau V, Tremblay F, et al. Dyslipidemia is not associated with the development of glucose intolerance or diabetes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2020;19(5):704-11.
56. Kahn MR, Kosmas CE, Wagman G, Serrao GW, Fallahi A, Grady KM, et al. Low-density lipoprotein levels in patients with acute heart failure. *Congest Heart Fail.* 2013;19(2):85-91.

Chapitre 5 – Discussion

Avec l'amélioration de la prise en charge des patients et des traitements de la FK dans les dernières années, leur espérance de vie s'est grandement améliorée (6). Cette amélioration est associée à l'émergence de nouveaux problèmes et/ou à la prise de conscience de l'importance de ces problématiques. Par exemple, le DAFK, l'IPE et les maladies osseuses ainsi que leurs conséquences sont devenus des domaines d'intérêt afin d'améliorer la santé des patients (18, 26, 30).

L'IPE est une complication majeure qui survient chez la majorité des patients atteints de la FK, entraînant une malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles (18). L'une des composantes centrales du traitement de la FK est la thérapie nutritionnelle qui inclut une alimentation hypercalorique riche en gras et un traitement de remplacement des enzymes pancréatiques (52). Les patients atteints de la FK ingèrent aussi quotidiennement des multivitamines, notamment pour tenter de compenser la malabsorption des vitamines liposolubles (20). Malgré la thérapie nutritionnelle et la supplémentation en multivitamines, les déficiences en vitamines liposolubles sont fréquentes et difficiles à corriger (20). Par ailleurs, il existe peu de données sur le statut et le rôle de la vitamine K chez les patients atteints de la FK et le dosage de celle-ci est rarement accessible (20). Au-delà de son rôle connu dans la coagulation, la recherche a mis en évidence le rôle de la vitamine K dans le métabolisme osseux et la régulation de la glycémie (89, 103). Or, après les complications pulmonaires, les anomalies de la tolérance au glucose et les maladies osseuses sont deux complications importantes et fréquentes de la FK (30, 115). Les patients étant à risque de déficience en vitamine K, cette vitamine pourrait jouer un rôle dans ces complications.

Ainsi, nous avons comme objectif de caractériser les niveaux de vitamines liposolubles des patients adultes atteints de la FK et d'examiner les associations entre les niveaux de vitamine K et les mesures du statut nutritionnel, de la fonction pulmonaire et de la tolérance au glucose. Les patients atteints de la FK sont une population d'intérêt pour tester l'hypothèse d'un lien entre les niveaux de vitamine K et la tolérance au glucose en raison de la forte prévalence de déficit en vitamines liposolubles qui coexiste avec un risque accru de DAFK.

Notre hypothèse était que des niveaux sous-optimaux de vitamine K sont associés à une tolérance au glucose altérée chez la population adulte atteinte de la FK

Les principaux résultats présentés dans ce mémoire montrent que chez les patients adultes atteints de la FK :

- 1) Environ deux tiers (66 %) des patients présentent des niveaux sous-optimaux de vitamine K.
- 2) Une association significative a été identifiée entre les taux sériques de vitamine K sous-optimaux et un IMC plus bas et un risque accru de colonisation par la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*.
- 3) Une association claire entre un statut sous-optimal en vitamine K₁ et les mesures de la dysglycémie et de la sécrétion d'insuline n'a pas pu être démontrée.

5.1 Statut des vitamines liposolubles

Les carences en vitamines liposolubles sont fréquentes et peuvent affecter toutes les personnes ayant la FK, incluant celles n'ayant pas une IPE, justifiant une supplémentation (20). De plus, il a été établi que parmi les vitamines liposolubles, la vitamine D et la vitamine K sont les plus susceptibles d'être carencées chez les patients avec la FK (66).

Dans le cadre d'un programme de supplémentation systématique en vitamine D mis en place à la clinique de FK du CHUM, notre équipe a montré précédemment une absence d'association entre l'évolution de la concentration plasmatique de la vitamine D et l'évolution de la fonction pulmonaire, de l'état nutritionnel, de la survenue des surinfections pulmonaires ou encore avec le développement de l'intolérance au glucose chez les patients atteints de la FK (116). Ces résultats suggèrent qu'un déficit en vitamine D est un marqueur de sévérité de la maladie et/ou de difficultés d'adhésion aux mesures thérapeutiques (oubli de prise de suppléments, prise des suppléments sans prise d'enzymes pancréatiques, etc.) plutôt qu'une cause des anomalies investiguées (117, 118). Cependant, il demeure important d'atteindre des niveaux adéquats de vitamine D pour assurer une santé osseuse optimale.

Dans cette étude, 66 % des patients de la cohorte présentaient une carence en vitamine K. Les patients présentant une IPE sont les plus à risque d'avoir des taux de vitamine K₁ sous-optimaux.

5.2 Méthodes de dosage de la vitamine K

Les conséquences cliniques d'une carence en vitamine K ne sont pas claires chez les patients avec la FK, l'accessibilité au dosage très limitée explique en partie le peu de données disponibles. Notre étude est l'une des premières à examiner la relation entre les niveaux de vitamine K₁, le métabolisme du glucose et le statut clinique chez les patients adultes atteints de la FK à l'aide d'une mesure directe, soit la concentration sérique de phylloquinone mesurée par HPLC.

Les carences en vitamine K ont toujours été complexes à caractériser. En milieu clinique, le temps de prothrombine et le Rapport Normalisé International (INR ; pour *International Normalized Ratio*) sont largement utilisés pour le suivi de l'anticoagulothérapie aux antagonistes de la vitamine K, mais représente une mesure peu sensible du statut en vitamine K (27). En effet, ces mesures ont une faible sensibilité, car avant d'observer une augmentation du temps de prothrombine ou de l'INR, la quantité de facteurs de coagulation sous-carboxylés doit dépasser 50 % (74). Par ailleurs, peu de patients atteints de la FK développent des coagulopathies liées à une carence en vitamine K (53).

En recherche, le statut et la fonction de la vitamine K sont évalués par une variété de méthodes, dont aucune, cependant, ne peut être considérée comme méthode de référence (*gold standard*). Les concentrations sériques de phylloquinone mesurées par HPLC offrent une mesure directe des niveaux de vitamine K. Certains experts avaient émis des inquiétudes quant à la validité de ce marqueur fondées sur le fait que la phylloquinone circulante s'avère sensible aux variations à court terme de l'apport de phylloquinone (74, 119). Cependant, une étude effectuée chez des personnes âgées en santé a montré qu'une seule mesure de la concentration sérique de phylloquinone est adéquate pour estimer l'exposition à long terme à la phylloquinone (120). Par ailleurs, la mesure de la concentration de phylloquinone sur un seul échantillon de sérum permet de limiter les coûts d'une étude réalisée sur un échantillon de grande taille. Ainsi la mesure de la phylloquinone est probablement le dosage le plus pertinent pour évaluer le statut en vitamine K d'un individu.

D'autres biomarqueurs sont également utilisés en recherche pour évaluer le statut en vitamine K et constituent une alternative intéressante. La PIVKA-II reflète plus spécifiquement le statut en vitamine K hépatique et de faibles concentrations de PIVKA-II sont détectables à un stade précoce, avant que les facteurs de coagulation classiques ne soient affectés. Le pourcentage d'ucOC est aussi

un marqueur intéressant. L'OC est la première protéine à devenir sous-carboxylée lorsqu'il y a un déficit en vitamine K et la dernière à répondre aux suppléments.

Dans notre étude, nous avons eu accès aux mesures de la concentration sérique de phylloquinone mesurée par HPLC. Nos résultats ont montré que 66 % des patients adultes de la cohorte avaient des niveaux sous-optimaux de vitamine K. Ces résultats sont cohérents avec les études précédentes où 50 à 70% des patients atteints de la FK avaient des niveaux sous-optimaux de vitamine K mesurée avec la concentration sérique de phylloquinone (69, 115). Des résultats similaires ont également été rapportés chez des patients atteints de la FK où la vitamine K a été mesurée avec le biomarqueur PIVKA-II et l'ucOC (121). L'étude de Krzynowska *et al.* a rapporté que 42,8 % des patients FK avaient des concentrations pathologiques de PIVKA-II (supérieures ou égales à 2 ng/ml). Dans cette même cohorte, 35,7 % des patients FK avaient des pourcentages anormaux d'OC (≥ 20 %) (121). Ainsi, selon les méthodes de dosage et les populations, entre un tiers et deux tiers des patients qui vivent avec la FK présentent un déficit en vitamine K.

Néanmoins, le besoin d'avoir un test de référence reconnu, validé (type de test, méthode de dosage standardisée, seuils pour définir un risque, etc.) et accessible pour évaluer le statut en vitamine K est une limitation majeure à la recherche dans ce domaine. Ceci empêche d'avoir une ligne directrice claire quant à la supplémentation en vitamine K nécessaire pour optimiser les niveaux de vitamine K. En effet, les recommandations actuelles portant sur la vitamine K chez les patients atteints de la FK reposent principalement sur des consensus réalisés à partir de peu de données probantes.

5.3 Vitamine K et statut clinique

Les études récentes portent à croire qu'un apport optimal en vitamine K pourrait contribuer à améliorer le traitement des patients avec la FK, mais les conséquences cliniques d'une carence en vitamine K ne sont pas claires chez ces patients. Notre objectif était d'étudier la relation entre les niveaux de vitamine K, le statut clinique et le métabolisme du glucose chez les patients adultes atteints de la FK.

5.3.1 Facteurs de risques

Les facteurs de risque de la FK qui prédisposent les patients à des carences en vitamines liposolubles sont une supplémentation inadéquate, une malabsorption due à une IPE (même

traitée), les maladies hépatiques et des mutations sévères sur les deux allèles ou un génotype homozygote pour la mutation delta F508 (121). Un traitement par antibiotique prolongé est aussi un facteur de risque d'une déficience en vitamine K pour les patients avec la FK. En effet, les antibiotiques peuvent affecter le statut en vitamine K en inhibant l'activité de l'enzyme VKOR, nécessaire au cycle de la vitamine K (122).

Dans notre étude, les taux de vitamine K étaient inférieurs chez les patients présentant une IPE, contrairement aux vitamines A et D. Comme il n'existe pas de lignes directrices claires pour optimiser les taux de vitamine K, une approche à plusieurs volets pourrait être nécessaire pour développer des recommandations, notamment : définir les conséquences d'un déficit, établir des objectifs et des paramètres de traitement clairs, optimiser la supplémentation en vitamine K et en enzymes pancréatiques et augmenter la supplémentation dans les situations où les patients sont plus à risque. Les quelques études d'intervention disponibles n'offrent pas de lignes directrices pour optimiser les niveaux de vitamine K de manière simple et efficace chez les patients atteints de la FK (70).

Bien qu'il existe peu de données disponibles sur la faisabilité et l'efficacité d'une supplémentation en vitamine K chez les patients avec la FK, il est bien établi que la vitamine K ne présente pas de toxicité, même à des doses supraphysiologiques (20). La supplémentation orale apparaît comme étant la méthode la plus immédiate pour remédier aux carences. Cependant, au Canada, aucun supplément de vitamine K (sous forme de capsule) avec la dose nécessaire (1 à 10 mg) n'est actuellement disponible. Pour atteindre des seuils plus élevés, la vitamine K doit être administrée sous forme liquide (au goût un peu désagréable pour les patients) à différentes concentrations par ml.

5.4 Vitamine K et conséquences cliniques

Nous avons analysé certaines conséquences cliniques possibles d'une déficience légère en vitamine K. Par contre, compte tenu de la nature transversale de l'étude, nous n'avons pas pu déterminer de relation de cause à effet.

5.4.1 Fonction pulmonaire et colonisation par le *Pseudomonas aeruginosa*

Les niveaux sous-optimaux en vitamine K n'étaient pas associés aux mesures de la fonction respiratoire (VEMS), contrairement à une étude précédente (123). Nous avons cependant noté que

la colonisation pulmonaire par les bactéries de type *Pseudomonas* était significativement plus élevée chez les patients avec des niveaux sous-optimaux de vitamine K. L'infection à *Pseudomonas aeruginosa* est un facteur de risque majeur d'exacerbations pulmonaires et d'infection pulmonaire chronique dans la FK, et contribue au déclin progressif de la fonction pulmonaire (124). Ainsi, même si nous n'avons pas observé d'association avec la fonction pulmonaire, la présence d'une association avec la colonisation avec le *Pseudomonas* suggère une possible contribution à une moins bonne santé pulmonaire.

Un mécanisme possible pour expliquer cette association entre la vitamine K et la colonisation par la bactérie *Pseudomonas* pourrait être le rôle antibactérien de la vitamine K. Des études ont rapporté que certains composés liposolubles ont une action antibactérienne en modifiant la composition des membranes plasmiques des bactéries et en augmentant la perméabilité de celles-ci aux agents externes, tels les antibiotiques (125). Ceci permettrait de potentialiser l'action des antibiotiques (125). L'équipe de Andrade *et al.* a été la première à montrer, *in vitro*, un effet antibactérien de la ménadione, une forme synthétique de la vitamine K, sur l'action de la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* ainsi qu'un effet positif sur l'efficacité de certains antibiotiques communément prescrits aux patients atteints de FK (125). Bien que ces résultats soient prometteurs, d'autres études sont nécessaires afin de valider l'effet réel de la vitamine K sur la grande susceptibilité aux infections que présentent les patients atteints de la FK.

5.4.2 Indice de masse corporelle

Après la fonction pulmonaire, le poids est le 2^e paramètre clé du suivi des patients qui vivent avec la FK. En effet, chez les patients atteints de la FK, la malabsorption des lipides entraîne des symptômes tels que la malnutrition et une perte de poids. Une perte de poids est souvent associée à une diminution de la fonction pulmonaire et à un risque accru de mortalité (11).

Contrairement à l'étude de Krzyżanowska *et al* (121), nous avons observé que des niveaux sous-optimaux de vitamine K étaient associés à un IMC plus bas. L'influence de la vitamine K sur l'indice de masse corporelle est encore peu documentée et les mécanismes sont mal compris. Par ailleurs, dans le contexte de la FK, un IMC plus bas peut simplement être marqueur de malabsorption des lipides. Il s'agit toutefois d'un champ de recherche intéressant puisque l'atteinte et le maintien d'un poids normal sont des éléments importants en FK. D'autres études sont nécessaires pour établir les relations entre la concentration sérique de vitamine K₁ et le poids.

5.4.3 Tolérance au glucose

Le DAFK est une complication majeure de la FK. Avec l'espérance de vie augmentée, il est la deuxième complication la plus importante après les surinfections pulmonaires. Les mécanismes impliqués restent débattus, mais la baisse de la sécrétion de l'insuline est un élément clé (21).

Le rôle de la vitamine K dans le métabolisme du glucose suscite un intérêt grandissant. Des études observationnelles chez l'homme démontrent qu'un faible apport en vitamine K est associé à un risque accru de diabète de type 2 (126-128). Par ailleurs, peu d'études ont examiné le lien entre la vitamine K et le métabolisme du glucose chez les patients avec la FK. Pour valider notre hypothèse de départ, nous avons analysé l'association entre la vitamine K et le métabolisme du glucose avec les mesures obtenues durant l'HGPO. Une régression multivariée n'a pas réussi à démontrer des associations significatives entre les variables cliniques et les niveaux de vitamine K (transformés en log et utilisés en continu). En utilisant un seuil pour la vitamine K, nous avons montré des mesures significativement réduites de la sécrétion d'insuline chez les patients ayant un statut en vitamine K inférieur à 0,30 nmol/L. Cette tendance doit toutefois être validée dans d'autres études pour garantir sa validité.

Les raisons qui sous-tendent l'effet bénéfique d'un apport élevé de vitamine K sur la sécrétion d'insuline demeurent incertaines. Les mécanismes potentiels pour l'effet de la vitamine K sur l'homéostasie du glucose et/ou la sensibilité à l'insuline pourraient impliquer un probable médiateur, l'OC. La vitamine K n'influence pas directement la production d'OC, mais joue plutôt un rôle dans la régulation de son activité. Des analyses réalisées *in vivo* ont montré que des souris invalidées pour le gène codant l'OC (OC -/-) présentaient une intolérance au glucose, une hyperinsulinémie, un défaut de la sécrétion et de la production d'insuline, une diminution de la prolifération des cellules β et une résistance à l'insuline (129-132). L'administration d'OC dans des modèles animaux ayant une résistance à l'insuline a permis d'améliorer la tolérance au glucose (133). Au cours de la dernière décennie, plusieurs études réalisées chez l'homme ont montré, dans la grande majorité, l'existence d'une corrélation positive entre les niveaux d'OC et la sécrétion/sensibilité à l'insuline ainsi qu'une association inverse avec les paramètres glycémiques (129). Plusieurs études ont également montré un rôle potentiel de la vitamine K dans le développement du diabète (129). Toutefois, il faut prendre en considération que le DAFK est un type de diabète distinct des types 1 et 2. De plus, il est possible que la vitamine K influence les

taux d'adiponectine via son effet sur l'OC (134, 135). L'adiponectine existe sous plusieurs isoformes qui pourraient aussi jouer un rôle important pour la régulation de la glycémie. Cependant, une des études qui a étudié les relations entre l'adiponectine totale et la forme de haut poids moléculaire, chez des sujets atteints de la FK et des sujets témoins sans FK, n'a pas établi de relation claire avec le risque de DAFK (136)

Dans l'ensemble, nos résultats n'ont pas réussi à démontrer une association claire entre un statut sous-optimal en vitamine K₁ et les mesures de la dysglycémie. Des études transversales et prospectives seront nécessaires pour déterminer plus clairement si une déficience en vitamine K augmente le risque de développer un DAFK et s'il existe d'autres associations cliniques à long terme associées à un statut sous-optimal en vitamine K₁. La caractérisation du rôle de l'OC dans la pathogenèse du DAFK pourrait aussi permettre d'identifier des cibles thérapeutiques pour le DAFK.

5.4.4 Paramètres du bilan lipidique

Nous avons aussi observé une association entre des niveaux sous-optimaux de vitamine K et des taux sériques inférieurs de cholestérol total, LDL-cholestérol et de triglycérides. Notre équipe a déjà rapporté que les paramètres lipidiques anormaux associés avec le risque de diabète de type 2 dans la population générale (principalement triglycérides élevés et HDL-cholestérol bas) ne sont pas associés avec la survenue du DAFK (110). Des niveaux bas de cholestérols totaux et du LDL-cholestérol sont souvent observés chez les patients qui présentent des maladies sévères (137). Il est donc probable que cette association existe aussi pour les personnes qui vivent avec la FK.

Inversement, ici nous avons observé une association entre les taux de vitamine K sous-optimaux et des niveaux inférieurs des paramètres principaux du profil lipidique. L'association entre la vitamine K et le profil lipidique a également été examinée par d'autres groupes de recherche. Des études ont montré une forte corrélation entre les concentrations de triglycérides sanguins et la phylloquinone (81, 138). Une association positive entre la vitamine K et le cholestérol total chez les femmes ainsi que le LDL-cholestérol chez les hommes a été déjà rapporté (138). Par ailleurs, une autre étude a montré que la supplémentation en phylloquinone (10 mg par jour) n'a pas modifié le profil lipidique des femmes après 8 semaines (139).

Les mécanismes potentiels pour expliquer les associations entre la phylloquinone et le profil lipidique pourraient impliquer le rôle physiologique du transport de la vitamine K. En effet, le transport de la phylloquinone circulante dépend du métabolisme des lipoprotéines sanguines (140). La majorité de la phylloquinone circulante se retrouve dans les lipoprotéines riches en triglycérides. Cette proportion peut varier selon l'état du sujet, soit à jeun ou en période post-prandiale (140). De plus, environ 25 % de la phylloquinone se retrouve dans les particules LDL et HDL (140). Ainsi, le profil lipidique est un déterminant important de la concentration sérique de phylloquinone. Dans notre étude, les concentrations de phylloquinone n'ont pas été ajustées en fonction des paramètres du profil lipidique, ce qui peut représenter une limite. Toutefois, les niveaux inférieurs de lipides restent dans les valeurs physiologiques, il est donc peu probable que ces niveaux aient significativement influencé nos résultats.

5.4.5 Combinaison des différents paramètres associés à un statut sous-optimal en vitamine K₁

Sans que cela soit systématique, un taux de vitamine K abaissé est généralement associé à un moins bon état de santé chez les patients qui vivent avec la FK : colonisation plus fréquente avec le *Pseudomonas*, IMC plus faible, sécrétion de l'insuline réduite. Il est donc très probable que ces paramètres représentent au moins, en partie, une maladie plus sévère et/ou une difficulté d'adhésion aux mesures thérapeutiques (oubli de prise de suppléments, prise des suppléments sans prise d'enzymes pancréatiques, etc.) plutôt qu'une cause des anomalies investiguées. Des études prospectives et d'intervention sont nécessaires pour établir le possible rôle de la vitamine K dans ces anomalies. Par ailleurs, certains des mécanismes sous-jacents sont bien compris alors que d'autres nécessitent davantage de recherches.

5.5 Forces et limites

Notre étude présente certaines limites qui doivent être prises en considération.

Tout d'abord, notre échantillon est assez homogène. La cohorte MCFC consiste en une population adulte, majoritairement canadienne-française, provenant d'un seul hôpital. Les patients ont été recrutés selon des critères d'inclusion et d'exclusion stricts de sorte qu'ils ont tendance à être plus jeunes et en meilleure santé comparativement à d'autres patients atteints de la FK (141). En effet, les patients de la MCFC ont un meilleur IMC et une fonction pulmonaire relativement bien

préservée. Cependant, l'exclusion des patients très malades réduit l'introduction de facteurs confondants. De plus, l'IMC et la fonction pulmonaire moyens de la cohorte MCFC sont comparables à ceux rapportés dans les grandes cohortes nord-américaines (142).

Bien que la prévalence du déficit en vitamine K dans notre cohorte concordait avec les données rapportées antérieurement dans les études, l'interprétation des résultats portant sur l'association entre la vitamine K et la sécrétion d'insuline doit être effectuée avec prudence. Nos résultats devraient être confirmés dans d'autres populations incluant une population d'âge pédiatrique et dans une cohorte moins uniforme avant d'être généralisés. La méthode de dosage de référence et le seuil pertinent pour établir un déficit en vitamine K restent eux aussi à établir.

De plus, comme pour toute analyse observationnelle transversale, la causalité ne peut pas être établie. Notre étude démontre qu'un déficit en vitamine K est associé à plusieurs paramètres de santé défavorables, cependant des études prospectives et d'interventions sont nécessaires pour identifier le rôle potentiel de la vitamine K, par exemple, pour moduler l'évolution de paramètres clés de la FK (poids et fonction pulmonaire), mais aussi pour l'évolution de l'intolérance au glucose chez les patients adultes. Les associations rapportées peuvent simplement être des marqueurs de sévérité de la maladie et/ou d'une faible adhésion thérapeutique. Les études avec la vitamine D soulignent bien les différences entre les associations souvent retrouvées de façon transversale et le peu de données à la suite des études d'intervention (61, 114). Certaines variables de confusion auraient aussi pu être ajoutées aux analyses (e.g. profil lipidique, génotype, prise d'enzymes pancréatique). Finalement, nous n'avons pas évalué les apports alimentaires ainsi que la supplémentation en vitamine K des patients. Cependant, tous les patients de la MCFC sont exposés à des recommandations similaires et vivent dans un environnement comparable.

Notre étude comporte aussi des forces. Tout d'abord, la concentration sérique de phylloquinone, mesurée par HPLC, est une mesure directe des niveaux de vitamine K et constitue un reflet validé du statut en vitamine K. En l'absence de consensus sur le seuil qui définit un déficit, nous avons utilisé des seuils pour établir un déficit qui ont déjà été proposés et établis dans d'autres études (69, 81). L'utilisation de seuils est particulièrement pertinente du point de vue clinique. Notre étude présente aussi un phénotypage détaillé et repose sur le test recommandé pour diagnostiquer le DAFK, soit l'HGPO. Une autre force de notre étude est d'avoir un échantillon de grande taille pour ce type de pathologie et d'avoir une étude portant sur une vitamine dont le dosage n'est pas

accessible en routine. Cependant, les taux de vitamine K₁ n'ont pas pu être mesurés chez l'ensemble de la cohorte MCFC. Notre étude démontre l'importance d'étudier la vitamine K pour comprendre son rôle potentiel chez les patients atteints de la FK. Il s'agit aussi de la première étude, à notre connaissance, ayant évalué l'association entre la vitamine K et les anomalies de tolérance au glucose chez les patients atteints de la FK.

Chapitre 6 – Implications cliniques

Les résultats de cette étude permettent aux professionnels de la santé d'avoir davantage de connaissances sur les taux de vitamine K des patients avec la FK.

La FK est une maladie évolutive qui implique des traitements complexes qui durent toute la vie et dont la mise en place nécessite jusqu'à 3 heures par jour. Ces traitements sont essentiels, mais interfèrent de façon importante avec la qualité de vie des patients. En effet, les traitements des patients atteints de FK sont nombreux avec plusieurs consignes nutritionnelles, interventions pharmacologiques et de la physiothérapie. Le maintien de la fonction pulmonaire et du poids sont les 2 objectifs centraux du traitement. Cependant l'émergence du DAFK ajoute de multiples contraintes supplémentaires (e.g. auto-surveillance glycémique, possible recours à l'insuline, risques d'hypoglycémie) pour les patients. De plus, l'apparition du DAFK est associée à une dégradation clinique (perte de la fonction pulmonaire et perte de poids) accélérée ainsi qu'à un risque accru de mortalité précoce (30). Un champ de recherche important est donc de tenter de retarder l'apparition du DAFK. La vitamine K se positionne de plus en plus comme un nutriment important et il y a un intérêt croissant envers le rôle qu'elle peut jouer, en dehors des rôles classiques dans la coagulation, par exemple dans le métabolisme du glucose.

Dans l'ensemble, ce mémoire contribue à l'avancement des connaissances sur le statut en vitamine K des patients adultes atteints de la FK ainsi que son association avec le statut clinique et le métabolisme du glucose. Nos résultats montrent qu'environ deux tiers (66 %) des patients FK ont des niveaux sous-optimaux de vitamine K. Les patients les plus à risque de présenter un statut sous-optimal en vitamine K ont un IMC plus bas, une IPE et sont colonisés avec la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*.

Puisque le DAFK est une complication fréquente, qu'il nécessite un traitement lourd et qu'il est associé à un mauvais pronostic, l'ajout d'une intervention simple, comme l'ajout de vitamine K pourrait être une avenue simple, peu coûteuse et sécuritaire ayant le potentiel de réduire le risque de diabète retardant ainsi le traitement avec l'insuline ayant des conséquences négatives (e.g. lourdeur, coûts). Un tel supplément aurait aussi le potentiel d'améliorer la santé osseuse et de

réduire le risque de colonisation avec la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*, mais davantage de recherches sont requises pour valider ces deux paramètres.

Il faut toutefois être prudent dans l'interprétation des résultats puisque le devis utilisé permet de générer des hypothèses de recherche, mais pas de déterminer si la relation est causale. La majorité des études publiées à ce jour appuient un effet bénéfique de la vitamine K sur le métabolisme glucidique et pour la santé osseuse.

Une supplémentation adéquate en vitamine K est faisable à faible coût, sans risques significatifs pour les patients et avec des impacts bénéfiques potentiels multiples.

Chapitre 7 – Perspectives de recherche

Bien que les connaissances portant sur l'importance de la vitamine K dans la régulation de plusieurs systèmes se soient considérablement accrues au cours des dernières années, aucune recommandation nutritionnelle officielle n'a été établie pour les patients vivant avec la FK. Par ailleurs, peu d'études ont évalué l'association entre la vitamine K, le statut clinique, la fonction pulmonaire et les anomalies de tolérance au glucose chez les patients atteints de la FK. Notre étude observationnelle transversale a bien démontré que de nombreux patients vivant avec la FK avaient des niveaux sous-optimaux de vitamine K. Notre étude permet d'établir un profil de patient plus à risque de déficit en vitamine K avec la présence d'une IPE, un IMC plus bas et une colonisation par *Pseudomonas aeruginosa*. Ce profil de patient est aussi à risque d'avoir une sécrétion de l'insuline inférieure. Les patients avec ce type de profil pourraient donc être priorités pour les études futures.

En se basant sur les résultats de cette étude observationnelle et pour mieux comprendre les relations de cause à effet entre la vitamine K, le statut clinique et la tolérance au glucose, deux autres études seront en cours ou planifiées par notre équipe : une analyse observationnelle transversale portant sur les niveaux d'OC et une étude pilote de supplémentation en vitamine K. Nous allons caractériser les niveaux d'OC (totale, ucOC et ratio) avec une méthode validée par le laboratoire du Dr Mathieu Ferron (90), et étudier son association avec la vitamine K et la tolérance au glucose. Ensuite, l'étude pilote de supplémentation en vitamine K permettra de clarifier la dose et la modalité d'administration efficace pour normaliser le taux sérique de vitamine K chez les patients avec la FK. Des analyses exploratoires permettront également d'examiner l'impact de la vitamine K sur 2 paramètres essentiels : le risque de diabète analysé par lecture en continu de la glycémie et la santé osseuse évaluée par des paramètres biologiques.

Par la mise en place de ces deux projets de recherche sur la vitamine K, nous aurons l'opportunité de mieux comprendre les liens entre la tolérance au glucose, les taux de vitamine K et un probable médiateur, l'OC, chez les patients adultes atteints de FK. Les rôles connus de la vitamine K et l'impact potentiel du déficit connu chez les patients atteints de la FK (possible risque accru de diabète et de maladie osseuse) supportent l'importance d'explorer les bénéfices possibles de correction sur ces 2 problèmes de plus en plus fréquents chez les patients adultes atteints de la FK.

Par ailleurs, les résultats de ces études seront facilement transférables à la pratique clinique et contribueront à la création d'avenues thérapeutiques pour améliorer la santé des patients avec la FK.

Chapitre 8 – Conclusion

L'évaluation de l'importance clinique de la vitamine K et son implication dans la maladie de la FK est un champ de recherche important pour les patients qui vivent avec cette maladie. Le présent mémoire contribue à l'avancement des connaissances sur le statut en vitamine K des patients adultes atteints de la FK et son association avec le statut clinique, la fonction pulmonaire et le métabolisme du glucose. Nos résultats montrent qu'une déficience en vitamine K est fréquente chez les patients atteints de la FK. Nous soulignons aussi les associations potentielles d'un déficit en vitamine K avec un risque accru de colonisation par la bactérie *Pseudomonas* et une sécrétion d'insuline réduite. Ces anomalies devront être validées dans d'autres populations et avec des études prospectives. Ainsi, ce mémoire contribue à l'amélioration des connaissances sur la vitamine K dans le domaine de la FK. Toutefois, une plus grande disponibilité du dosage de la vitamine K et des études d'intervention sont nécessaires pour déterminer les approches optimales et l'utilité possible (e.g. métabolisme osseux et du glucose, colonisation des bactéries *Pseudomonas*, coagulation) de la normalisation du taux de vitamine K chez les patients avec la FK. Les projets futurs de notre laboratoire permettront d'en apprendre davantage sur la vitamine K et son rôle dans la FK et permettront de développer des recommandations appropriées à la FK et à ses particularités.

Références bibliographiques

1. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(5):475-82.
2. Canada CF. Qu'est-ce que la fibrose kystique? [Available from: <https://www.fibrosekystique.ca/about-cf>.
3. Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome; genetics of cystic fibrosis of the pancreas, with a consideration of etiology. *Am J Dis Child.* 1946;72:62-80.
4. Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics.* 1953;12(5):549-63.
5. 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.
6. Canada FK. Rapport annuel 2019 [
7. Rogan MP, Stoltz DA, Hornick DB. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator intracellular processing, trafficking, and opportunities for mutation-specific treatment. *Chest.* 2011;139(6):1480-90.
8. Borowitz D. CFTR, bicarbonate, and the pathophysiology of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50 Suppl 40:S24-S30.
9. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol.* 2016;7:275.
10. Pranke I, Golec A, Hinzpeter A, Edelman A, Sermet-Gaudelus I. Emerging Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis. From Gene Editing to Personalized Medicine. *Front Pharmacol.* 2019;10:121.
11. Canada FK. Registre canadien de la fibrose kystique - Rapport de données annuelles 2018 [
12. Schaffer K. Epidemiology of infection and current guidelines for infection prevention in cystic fibrosis patients. *J Hosp Infect.* 2015;89(4):309-13.
13. Berkebile AR, McCray PB, Jr. Effects of airway surface liquid pH on host defense in cystic fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;52:124-9.

14. Johnson JD, Theurer WM. A stepwise approach to the interpretation of pulmonary function tests. *Am Fam Physician*. 2014;89(5):359-66.
15. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001;153(4):345-52.
16. Strong TV, Boehm K, Collins FS. Localization of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mRNA in the human gastrointestinal tract by in situ hybridization. *J Clin Invest*. 1994;93(1):347-54.
17. Wilschanski M, Novak I. The cystic fibrosis of exocrine pancreas. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(5):a009746.
18. Li L, Somerset S. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: challenges for nutrition therapy. *Dig Liver Dis*. 2014;46(10):865-74.
19. Ratchford TL, Teckman JH, Patel DR. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(9):853-62.
20. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35(3):557-77.
21. Yoon JC. Evolving Mechanistic Views and Emerging Therapeutic Strategies for Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *J Endocr Soc*. 2017;1(11):1386-400.
22. Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12(2):116-24.
23. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros*. 2014;13 Suppl 1:S3-22.
24. Dif F, Marty C, Baudoin C, de Vernejoul MC, Levi G. Severe osteopenia in CFTR-null mice. *Bone*. 2004;35(3):595-603.
25. Gore AP, Kwon SH, Stenbit AE. A roadmap to the brittle bones of cystic fibrosis. *J Osteoporos*. 2010;2011:926045.
26. Stalvey MS, Clines GA. Cystic fibrosis-related bone disease: insights into a growing problem. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(6):547-52.
27. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros*. 2011;10 Suppl 2:S16-23.

28. Yu J, Chen Z, Ni Y, Li Z. CFTR mutations in men with congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD): a systemic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2012;27(1):25-35.
29. Ahmad A, Ahmed A, Patrizio P. Cystic fibrosis and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013;25(3):167-72.
30. Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, Gauthier L, Jeanneret A, Lavoie A, et al. Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab.* 2005;31(3 Pt 1):221-32.
31. 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.
32. Lewis C, Blackman SM, Nelson A, Oberdorfer E, Wells D, Dunitz J, et al. Diabetes-related mortality in adults with cystic fibrosis. Role of genotype and sex. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(2):194-200.
33. 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. *Can J Diabetes.* 2016;40(5):466-70.
34. Hardin DS, Leblanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281(5):E1022-8.
35. Yung B, Noormohamed FH, Kemp M, Hooper J, Lant AF, Hodson ME. Cystic fibrosis-related diabetes: the role of peripheral insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Diabet Med.* 2002;19(3):221-6.
36. Kaminski BA, Goldsweig BK, Sidhaye A, Blackman SM, Schindler T, Moran A. Cystic fibrosis related diabetes: Nutrition and growth considerations. *J Cyst Fibros.* 2019;18 Suppl 2:S32-S7.
37. O'Shea D, O'Connell J. Cystic fibrosis related diabetes. *Curr Diab Rep.* 2014;14(8):511.
38. 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.
39. Coriati A, Ziai S, Azar M, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R. Characterization of patients with cystic fibrosis presenting an indeterminate glucose tolerance (INDET). *J Cyst Fibros.* 2016;15(1):127-32.

40. Barrio R. Management of endocrine disease: Cystic fibrosis-related diabetes: novel pathogenic insights opening new therapeutic avenues. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(4):R131-41.
41. 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 Metab*. 2008;34(6 Pt 1):568-73.
42. Mak DY, Sykes J, Stephenson AL, Lands LC. The benefits of newborn screening for cystic fibrosis: The Canadian experience. *J Cyst Fibros*. 2016;15(3):302-8.
43. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-31.
44. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*. 2009;8(3):153-73.
45. Antunovic SS, Lukac M, Vujovic D. Longitudinal cystic fibrosis care. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93(1):86-97.
46. Canada FK. Introduction aux traitements [Available from: <https://www.fibrosekystique.ca/about-cf/vivre-avec-la-fibrose-kystique/introduction-aux-traitements>].
47. Beaudoin N, Bouvet GF, Coriati A, Rabasa-Lhoret R, Berthiaume Y. Combined Exercise Training Improves Glycemic Control in Adult with Cystic Fibrosis. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;49(2):231-7.
48. Kapoor H, Koolwal A, Singh A. Ivacaftor: a novel mutation modulating drug. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(11):SE01-5.
49. Guimbellot J, Sharma J, Rowe SM. Toward inclusive therapy with CFTR modulators: Progress and challenges. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(S48):S4-S14.
50. Stanojevic S, Vukovojac K, Sykes J, Ratjen F, Tullis E, Stephenson AL. Projecting the impact of delayed access to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for people with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2021;20(2):243-9.
51. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153-78.
52. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H, Clinical Practice Guidelines on G, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related

management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008;108(5):832-9.

53. Li L, Somerset S. Dietary intake and nutritional status of micronutrients in adults with cystic fibrosis in relation to current recommendations. *Clin Nutr.* 2016;35(4):775-82.

54. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. Consensus Committee. *J Pediatr.* 1995;127(5):681-4.

55. Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(6):574-81.

56. Dawson MI. The importance of vitamin A in nutrition. *Curr Pharm Des.* 2000;6(3):311-25.

57. Brei C, Simon A, Krawinkel MB, Naehrlich L. Individualized vitamin A supplementation for patients with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2013;32(5):805-10.

58. 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(3):347-53.

59. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):491S-9S.

60. Chesdachai S, Tangpricha V. Treatment of vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:36-9.

61. Lehoux Dubois C, Labreche E, Boudreau V, Colomba J, Mailhot M, Lavoie A, et al. Extra-skeletal impact of vitamin D supplementation protocol in an adult population with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2019;38(4):1666-71.

62. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA, et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1082-93.

63. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002;1(2):51-75.

64. 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.

65. Okebukola PO, Kansra S, Barrett J. Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;9:CD009422.
66. Rana M, Wong-See D, Katz T, Gaskin K, Whitehead B, Jaffe A, et al. Fat-soluble vitamin deficiency in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Clin Pathol.* 2014;67(7):605-8.
67. Dougherty KA, Schall JI, Stallings VA. Suboptimal vitamin K status despite supplementation in children and young adults with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(3):660-7.
68. Rashid M, Durie P, Andrew M, Kalnins D, Shin J, Corey M, et al. Prevalence of vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(3):378-82.
69. Drury D, Grey VL, Ferland G, Gundberg C, Lands LC. Efficacy of high dose phylloquinone in correcting vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2008;7(5):457-9.
70. Jagannath VA, Thaker V, Chang AB, Price AI. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6:CD008482.
71. Beker LT, Ahrens RA, Fink RJ, O'Brien ME, Davidson KW, Sokoll LJ, et al. Effect of vitamin K1 supplementation on vitamin K status in cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24(5):512-7.
72. Wilson DC, Rashid M, Durie PR, Tsang A, Kalnins D, Andrew M, et al. Treatment of vitamin K deficiency in cystic fibrosis: Effectiveness of a daily fat-soluble vitamin combination. *J Pediatr.* 2001;138(6):851-5.
73. Nicolaidou P, Stavrinadis I, Loukou I, Papadopoulou A, Georgouli H, Douros K, et al. The effect of vitamin K supplementation on biochemical markers of bone formation in children and adolescents with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 2006;165(8):540-5.
74. Suttie JW. *Vitamin K in Health and Disease* 1st ed: CRC Press; 2009.
75. Ferland G. The discovery of vitamin K and its clinical applications. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(3):213-8.
76. Ferland G. Vitamine K. In: Erdman JW, Macdonald, I.A., Zeisel, S.H, editor. *Present Knowledge in Nutrition.* 10e Édition. Iowa, USA: Wiley-Blackwell, ; 2012.
77. Durie PR. Vitamin K and the management of patients with cystic fibrosis. *CMAJ.* 1994;151(7):933-6.

78. Canada Gd. Réglementation des produits de santé naturels [updated 19 octobre 2021]. Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/naturels-sans-ordonnance/foire-questions/industrie.html>.
79. Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research. *Adv Nutr.* 2012;3(2):182-95.
80. Gijsbers BL, Jie KS, Vermeer C. Effect of food composition on vitamin K absorption in human volunteers. *Br J Nutr.* 1996;76(2):223-9.
81. Sadowski JA, Hood SJ, Dallal GE, Garry PJ. Phylloquinone in plasma from elderly and young adults: factors influencing its concentration. *Am J Clin Nutr.* 1989;50(1):100-8.
82. Westenfeld R, Krueger T, Schlieper G, Cranenburg EC, Magdeleyns EJ, Heidenreich S, et al. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(2):186-95.
83. Ng E, Loewy AD. Guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns. *Paediatr Child Health.* 2018;23(6):394-402.
84. Torstenson OL, Humphrey GB, Edson JR, Warwick WJ. Cystic fibrosis presenting with severe hemorrhage due to vitamin K malabsorption: a report of three cases. *Pediatrics.* 1970;45(5):857-61.
85. Takemoto CM. Venous thromboembolism in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(2):105-12.
86. Munck A, Kheniche A, Alberti C, Hubert D, Martine RG, Nove-Josserand R, et al. Central venous thrombosis and thrombophilia in cystic fibrosis: A prospective study. *J Cyst Fibros.* 2015;14(1):97-103.
87. Hatziparasides G, Loukou I, Moustaki M, Douros K. Vitamin K and cystic fibrosis: A gordian knot that deserves our attention. *Respir Med.* 2019;155:36-42.
88. Ferron M, Lacombe J. Regulation of energy metabolism by the skeleton: osteocalcin and beyond. *Arch Biochem Biophys.* 2014;561:137-46.
89. Mera P, Ferron M, Mosialou I. Regulation of Energy Metabolism by Bone-Derived Hormones. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(6).
90. Lacombe J, Al Rifai O, Loter L, Moran T, Turcotte AF, Grenier-Larouche T, et al. Measurement of bioactive osteocalcin in humans using a novel immunoassay reveals association

with glucose metabolism and beta-cell function. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318(3):E381-E91.

91. Booth SL, Broe KE, Gagnon DR, Tucker KL, Hannan MT, McLean RR, et al. Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(2):512-6.

92. Booth SL, Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Gagnon DR, Cupples LA, et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5):1201-8.

93. Yaegashi Y, Onoda T, Tanno K, Kuribayashi T, Sakata K, Orimo H. Association of hip fracture incidence and intake of calcium, magnesium, vitamin D, and vitamin K. *Eur J Epidemiol.* 2008;23(3):219-25.

94. Schaafsma A, Muskiet FA, Storm H, Hofstede GJ, Pakan I, Van der Veer E. Vitamin D(3) and vitamin K(1) supplementation of Dutch postmenopausal women with normal and low bone mineral densities: effects on serum 25-hydroxyvitamin D and carboxylated osteocalcin. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54(8):626-31.

95. Matsunaga S, Ito H, Sakou T. The effect of vitamin K and D supplementation on ovariectomy-induced bone loss. *Calcif Tissue Int.* 1999;65(4):285-9.

96. Bolton-Smith C, McMurdo ME, Paterson CR, Mole PA, Harvey JM, Fenton ST, et al. Two-year randomized controlled trial of vitamin K1 (phylloquinone) and vitamin D3 plus calcium on the bone health of older women. *J Bone Miner Res.* 2007;22(4):509-19.

97. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(1):129-40.

98. Marquette M, Haworth CS. Bone health and disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2016;20 Suppl:2-5.

99. Ohsaki Y, Shirakawa H, Hiwatashi K, Furukawa Y, Mizutani T, Komai M. Vitamin K suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation in the rat. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2006;70(4):926-32.

100. Ohsaki Y, Shirakawa H, Miura A, Giriwono PE, Sato S, Ohashi A, et al. Vitamin K suppresses the lipopolysaccharide-induced expression of inflammatory cytokines in cultured macrophage-like cells via the inhibition of the activation of nuclear factor kappaB through the repression of IKKalpha/beta phosphorylation. *J Nutr Biochem.* 2010;21(11):1120-6.

101. Shea MK, Cushman M, Booth SL, Burke GL, Chen H, Kritchevsky SB. Associations between vitamin K status and haemostatic and inflammatory biomarkers in community-dwelling adults. *The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Thromb Haemost.* 2014;112(3):438-44.
102. Tanaka S, Nishiumi S, Nishida M, Mizushima Y, Kobayashi K, Masuda A, et al. Vitamin K3 attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through inhibition of nuclear factor-kappaB activation. *Clin Exp Immunol.* 2010;160(2):283-92.
103. Yoshida M, Booth SL, Meigs JB, Saltzman E, Jacques PF. Phylloquinone intake, insulin sensitivity, and glycemic status in men and women. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(1):210-5.
104. Al-Suhaimi EA, Al-Jafary MA. Endocrine roles of vitamin K-dependent- osteocalcin in the relation between bone metabolism and metabolic disorders. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(1):117-25.
105. Turcotte AF, Grenier-Larouche T, Lacombe J, Carreau AM, Carpentier AC, Mac-Way F, et al. Association between changes in bioactive osteocalcin and glucose homeostasis after biliopancreatic diversion. *Endocrine.* 2020;69(3):526-35.
106. Manna P, Kalita J. Beneficial role of vitamin K supplementation on insulin sensitivity, glucose metabolism, and the reduced risk of type 2 diabetes: A review. *Nutrition.* 2016;32(7-8):732-9.
107. Medicine Io. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc.* Washington, DC: The National Academies Press; 2001. 800 p.
108. Bonhoure A, Potter KJ, Colomba J, Boudreau V, Bergeron C, Desjardins K, et al. Peak glucose during an oral glucose tolerance test is associated with future diabetes risk in adults with cystic fibrosis. *Diabetologia.* 2021;64(6):1332-41.
109. Bonhoure A, Boudreau V, Litvin M, Colomba J, Bergeron C, Mailhot M, et al. Overweight, obesity and significant weight gain in adult patients with cystic fibrosis association with lung function and cardiometabolic risk factors. *Clin Nutr.* 2020;39(9):2910-6.
110. Colomba J, Rabasa-Lhoret R, Bonhoure A, Bergeron C, Boudreau V, Tremblay F, et al. Dyslipidemia is not associated with the development of glucose intolerance or diabetes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2020;19(5):704-11.
111. Ishimo MC, Belson L, Ziai S, Levy E, Berthiaume Y, Coderre L, et al. Hypertriglyceridemia is associated with insulin levels in adult cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2013;12(3):271-6.

112. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haefen T, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000;23(3):295-301.
113. Presse N, Belleville S, Gaudreau P, Greenwood CE, Kergoat MJ, Morais JA, et al. Vitamin K status and cognitive function in healthy older adults. *Neurobiol Aging*. 2013;34(12):2777-83.
114. 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 Metab*. 2016;42(2):135-8.
115. Conway SP, Wolfe SP, Brownlee KG, White H, Oldroyd B, Truscott JG, et al. Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. *Pediatrics*. 2005;115(5):1325-31.
116. Coriati A, Labreche E, Mailhot M, Mircescu H, Berthiaume Y, Lavoie A, et al. Vitamin D3 supplementation among adult patients with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2017;36(6):1580-5.
117. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(1):76-89.
118. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiriksdottir G, Gaksch M, Grubler M, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180512.
119. Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr*. 1998;128(5):785-8.
120. Presse N, Gaudreau P, Greenwood CE, Kergoat MJ, Morais JA, Payette H, et al. A single measurement of serum phylloquinone is an adequate indicator of long-term phylloquinone exposure in healthy older adults. *J Nutr*. 2012;142(10):1910-6.
121. Krzyzanowska P, Pogorzelski A, Skorupa W, Moczko J, Grebowiec P, Walkowiak J. Exogenous and endogenous determinants of vitamin K status in cystic fibrosis. *Sci Rep*. 2015;5:12000.
122. Suttie JW. The importance of menaquinones in human nutrition. *Annu Rev Nutr*. 1995;15:399-417.
123. Krzyzanowska P, Drzymala-Czyz S, Rohovyk N, Bober L, Moczko J, Rachel M, et al. Prevalence of vitamin K deficiency and associated factors in non-supplemented cystic fibrosis patients. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(1):e19-e25.

124. Bhagirath AY, Li Y, Somayajula D, Dadashi M, Badr S, Duan K. Cystic fibrosis lung environment and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):174.
125. Andrade JC, Morais Braga MF, Guedes GM, Tintino SR, Freitas MA, Quintans LJ, Jr., et al. Menadione (vitamin K) enhances the antibiotic activity of drugs by cell membrane permeabilization mechanism. *Saudi J Biol Sci*. 2017;24(1):59-64.
126. Dihingia A, Ozah D, Ghosh S, Sarkar A, Baruah PK, Kalita J, et al. Vitamin K1 inversely correlates with glycemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes (T2D) and positively regulates SIRT1/AMPK pathway of glucose metabolism in liver of T2D mice and hepatocytes cultured in high glucose. *J Nutr Biochem*. 2018;52:103-14.
127. Beulens JW, van der AD, Grobbee DE, Sluijs I, Spijkerman AM, van der Schouw YT. Dietary phylloquinone and menaquinones intakes and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1699-705.
128. Zwakenberg SR, Rimmelzwaal S, Beulens JWJ, Booth SL, Burgess S, Dashti HS, et al. Circulating Phylloquinone Concentrations and Risk of Type 2 Diabetes: A Mendelian Randomization Study. *Diabetes*. 2019;68(1):220-5.
129. Le Doan V, Marcil V. [Osteocalcin and glucose metabolism: assessment of human studies]. *Med Sci (Paris)*. 2017;33(4):417-22.
130. Ferron M, McKee MD, Levine RL, Ducy P, Karsenty G. Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice. *Bone*. 2012;50(2):568-75.
131. Wei J, Ferron M, Clarke CJ, Hannun YA, Jiang H, Blaner WS, et al. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation. *J Clin Invest*. 2014;124(4):1-13.
132. Saftig P, Hunziker E, Wehmeyer O, Jones S, Boyde A, Rommerskirch W, et al. Impaired osteoclastic bone resorption leads to osteopetrosis in cathepsin-K-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(23):13453-8.
133. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*. 2007;130(3):456-69.
134. Sogabe N, Maruyama R, Baba O, Hosoi T, Goseki-Sone M. Effects of long-term vitamin K(1) (phylloquinone) or vitamin K(2) (menaquinone-4) supplementation on body composition and serum parameters in rats. *Bone*. 2011;48(5):1036-42.

135. Knapen MH, Schurgers LJ, Shearer MJ, Newman P, Theuwissen E, Vermeer C. Association of vitamin K status with adiponectin and body composition in healthy subjects: uncarboxylated osteocalcin is not associated with fat mass and body weight. *Br J Nutr.* 2012;108(6):1017-24.
136. Ziai S, Elisha B, Hammana I, Tardif A, Berthiaume Y, Coderre L, et al. Normal total and high molecular weight adiponectin levels in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2011;10(6):483-6.
137. Kahn MR, Kosmas CE, Wagman G, Serrao GW, Fallahi A, Grady KM, et al. Low-density lipoprotein levels in patients with acute heart failure. *Congest Heart Fail.* 2013;19(2):85-91.
138. Shea MK, Benjamin EJ, Dupuis J, Massaro JM, Jacques PF, D'Agostino RB, Sr., et al. Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(4):458-64.
139. Kolahi S, Pourghassem Gargari B, Mesgari Abbasi M, Asghari Jafarabadi M, Ghamarzad Shishavan N. Effects of phylloquinone supplementation on lipid profile in women with rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. *Nutr Res Pract.* 2015;9(2):186-91.
140. Lamon-Fava S, Sadowski JA, Davidson KW, O'Brien ME, McNamara JR, Schaefer EJ. Plasma lipoproteins as carriers of phylloquinone (vitamin K1) in humans. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(6):1226-31.
141. Reynaud Q, Boudreau V, Touzet S, Desjardins K, Bourdy SP, Blond E, et al. Glucose tolerance in Canadian and French cystic fibrosis adult patients. *Sci Rep.* 2019;9(1):4763.
142. Quon BS, Sykes J, Stanojevic S, Marshall BC, Petren K, Ostrenga J, et al. Clinical characteristics of cystic fibrosis patients prior to lung transplantation: An international comparison between Canada and the United States. *Clin Transplant.* 2018;32(3):e13188.