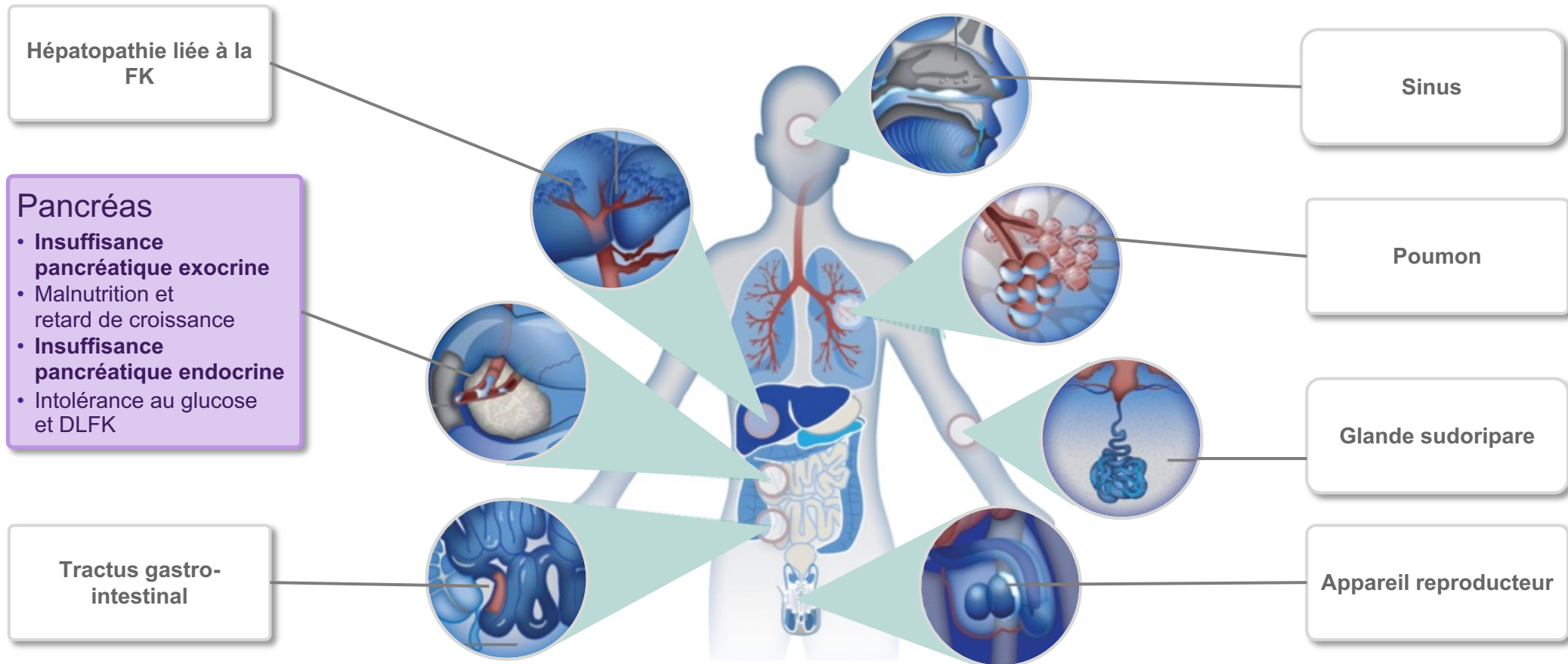


Maladie pancréatique dans les cas de fibrose kystique

La FK est une maladie génétique qui se manifeste cliniquement partout dans l'organisme¹⁻⁶



1. Wilschanski M. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10:316-323. 2. O'Sullivan BP, et al. *Lancet.* 2009;373:1891-1904. 3. Wilschanski M, et al. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3:a009746. 4. Ledder O, et al. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:1954-1962. 5. Haller W, et al. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:1344-1355. 6. Cutting GR. *Nat Rev Genet.* 2015;16:45-56.

Manifestations pancréatiques de la FK



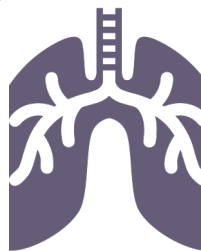
Les atteintes pancréatiques se produisent tôt dans la vie; on trouve notamment des atteintes chez les nouveau-nés et les fœtus à 17 semaines de gestation¹.



Une insuffisance pancréatique (IP) apparaîtra chez environ 85 % à 90 % des nourrissons atteints de FK au cours de la première année de vie².



Dans la plupart des cas de FK, la diminution de la fonction pancréatique exocrine tôt dans la vie est une cause importante de malnutrition³.



Chez les nourrissons atteints de FK, la malnutrition précoce nuit aux modèles de croissance subséquents et entraîne des répercussions sur la fonction pulmonaire⁴.



Le diabète lié à la FK est la comorbidité la plus courante associée à la FK chez les adolescents et les adultes⁵.

CFTR = régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).

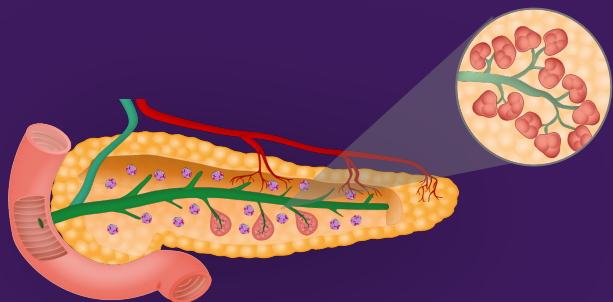
1. Ledder O, et al. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:1954-1962. 2. O'Sullivan BP, et al. *Lancet*. 2009;373:1891-1904. 3. De Lisle RC, et al. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3:a009753. 4. Sanders DB, et al. *J Cyst Fibros*. 2018;17:528-535. 5. Moran A, et al. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):64-74.

Forte corrélation entre le phénotype pancréatique et le génotype du gène *CFTR*

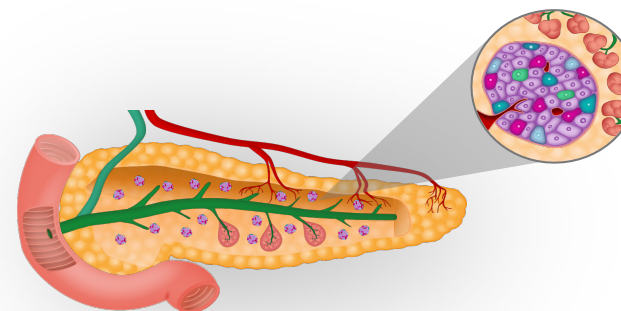
- Les patients porteurs de deux mutations du gène *CFTR* qui entraînent une activité faible ou nulle des protéines *CFTR* présentent une insuffisance pancréatique exocrine tôt dans la vie^{1,2}.
- Les patients porteurs d'au moins une mutation du gène *CFTR* conférant une certaine activité résiduelle des protéines *CFTR* peuvent présenter une suffisance pancréatique¹.
- Chez certains patients présentant une suffisance pancréatique, une insuffisance pancréatique peut apparaître plus tard dans la vie³.
- Des gènes modificateurs autres que le gène *CFTR* (p. ex. *SLC26A9*) peuvent aussi influencer sur la fonction pancréatique des patients atteints de FK⁴.

Maladie pancréatique associée à la FK

Exocrine

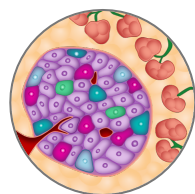


Endocrinienne

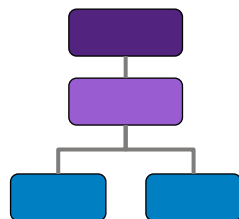




Maladie pancréatique exocrine associée à la FK



**Structure
et fonction**



Physiopathologie



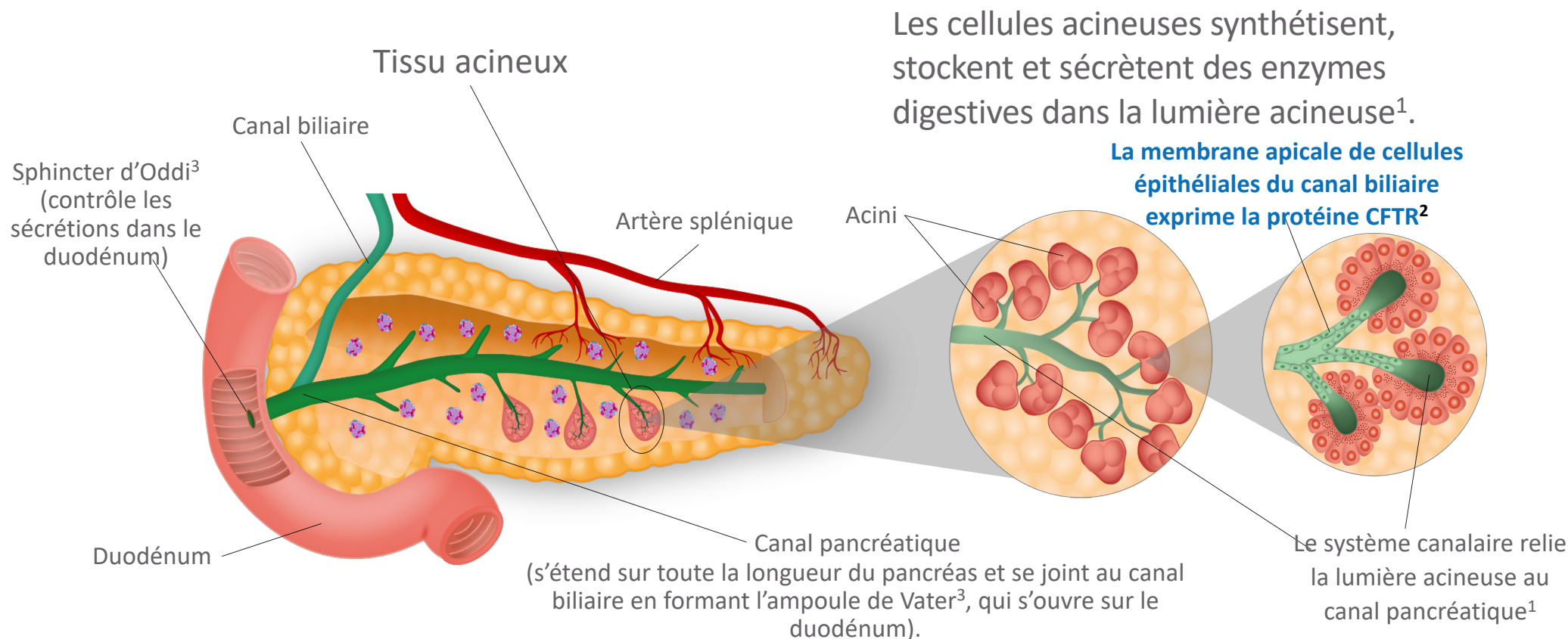
**Surveillance et
tests de
dépistage**



**Prévalence et
séquelles
cliniques**

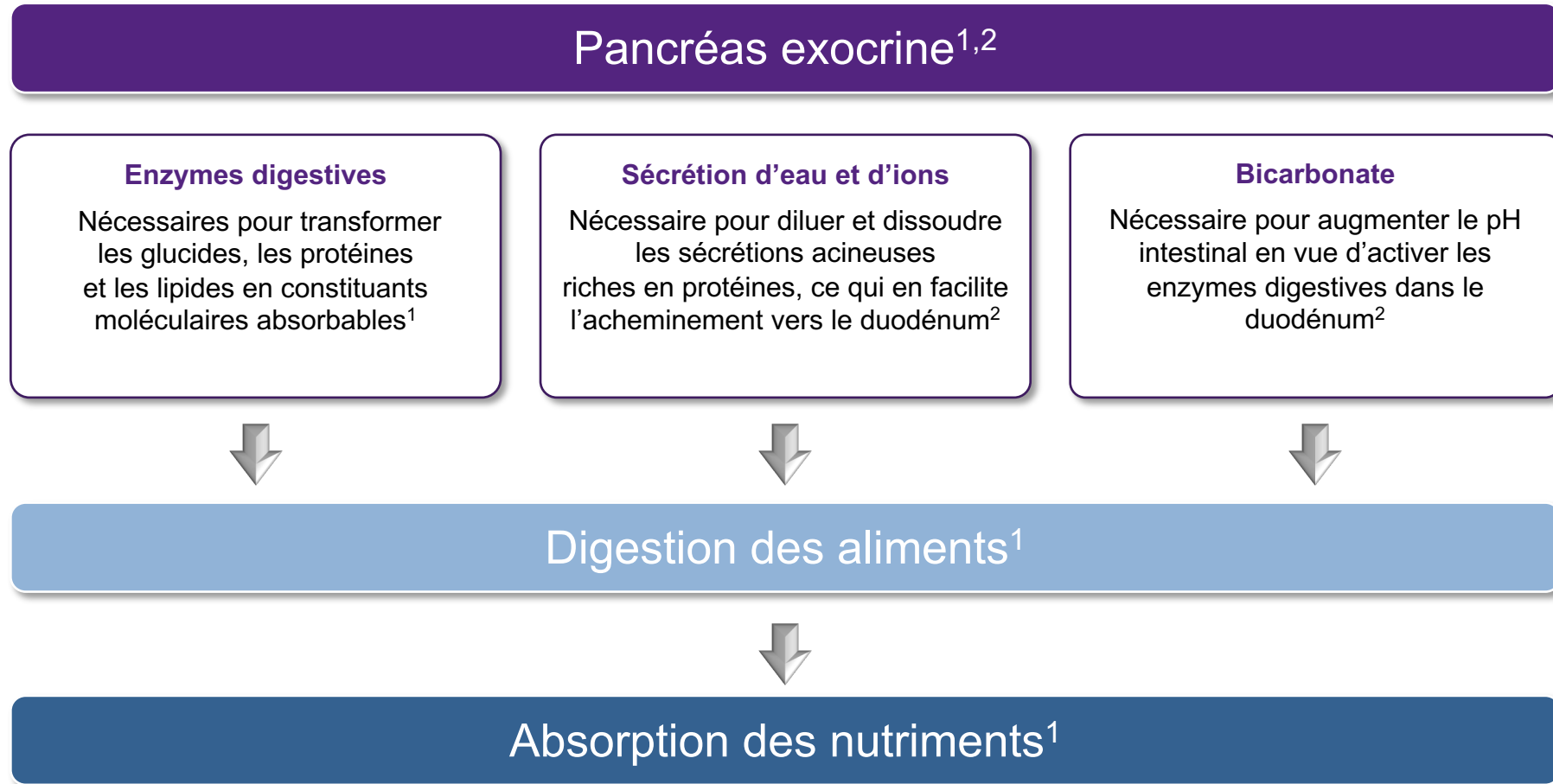
Pancréas exocrine : Structure et fonction

- La fonction exocrine du pancréas est de produire des enzymes digestives, de l'eau et du bicarbonate et de les sécréter dans le duodénum¹.
- Environ 85 % de la masse pancréatique est exocrine¹.



1. Pandol SJ. *The Exocrine Pancreas*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. 2. Ishiguro H, et al. *J Gen Physiol*. 2009;133:315-326. 3. Avisse C, et al. *Surg Clin North Am*. 2000;80:201-212.

Les sécrétions pancréatiques exocrines sont essentielles à la digestion des aliments et à l'absorption subséquente des nutriments



1. Pandol SJ. *The Exocrine Pancreas*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. 2. Wilschanski M, et al. *Gut*. 2007;56:1153-1163.



Enzymes pancréatiques clés

Amylase (digestion des glucides)¹

- Sécrétée par la glande salivaire et le pancréas^{2,3}.
- L'absence d'amylase pancréatique attribuable à l'amylase salivaire et aux enzymes de la bordure en brosse n'altère pas la digestion des glucides^{1,4}.
- Des taux sériques élevés peuvent être associés à une inflammation ou à une agression pancréatiques⁵.

Lipase (digestion des graisses)¹

- Taux sériques élevés associés à une inflammation ou à une insulte pancréatiques; taux constamment faibles reflétant un dysfonctionnement du pancréas^{5,6}.
- Une diminution de l'activité de la lipase entraîne une stéatorrhée et une malabsorption des graisses⁷.
- La stéatorrhée manifeste ne se produit qu'après une perte d'environ 90 % de la fonction glandulaire⁴.

Trypsinogène (décompose les protéines)³

- Protéase pancréatique inactive qui est activée en trypsine dans la lumière intestinale⁸.
- Des taux sériques constamment élevés reflètent l'inflammation d'un pancréas fonctionnel; des taux constamment faibles reflètent un pancréas non fonctionnel⁶.

Élastase (décompose les protéines)³

- Protéase sécrétée par les cellules acineuses qui n'est pas dégradée durant le transit intestinal^{4,9}.
- Les valeurs du dosage de l'élastase fécale peuvent fluctuer au fil du temps⁹.

1. Ledder O, et al. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:1954-1962. 2. Gillard BK, et al. *Clin Chemistry.* 1983;29:1119-1123. 3. Pandol SJ. *The Exocrine Pancreas.* San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. 4. Normatov I, et al. *Pediatr Ann.* 2019;48:e441-e447. 5. Banks PA, et al. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2379-2400. 6. Augarten A, et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:164-168. 7. Wilschanski M, et al. *Gut.* 2007;56:1153-1163. 8. Berg JM, et al. (rédacteurs). Chapter 10.5. Dans : *Biochemistry*, 5^e édition. New York, NY: W H Freeman; 2002. 9. Meyts I, et al. *J Cyst Fibrosis.* 2002;1:265-268.



Isoenzymes de l'amylase sérique en fonction de l'âge

- Faible à la naissance, l'amylase sérique totale atteint les valeurs observables chez l'adulte à l'âge de 3 à 4 ans.
- À la naissance, la quantité d'isoenzyme de l'amylase de type salivaire atteint le tiers des valeurs chez l'adulte, avant d'augmenter à l'âge de 3 mois, puis d'atteindre les valeurs observables chez l'adulte à l'âge de 3 ans.
- L'isoenzyme de l'amylase pancréatique est très faible à la naissance, augmente à l'âge de 7 à 9 mois, avant d'atteindre les valeurs observables chez l'adulte à l'âge de 5 à 9 ans.

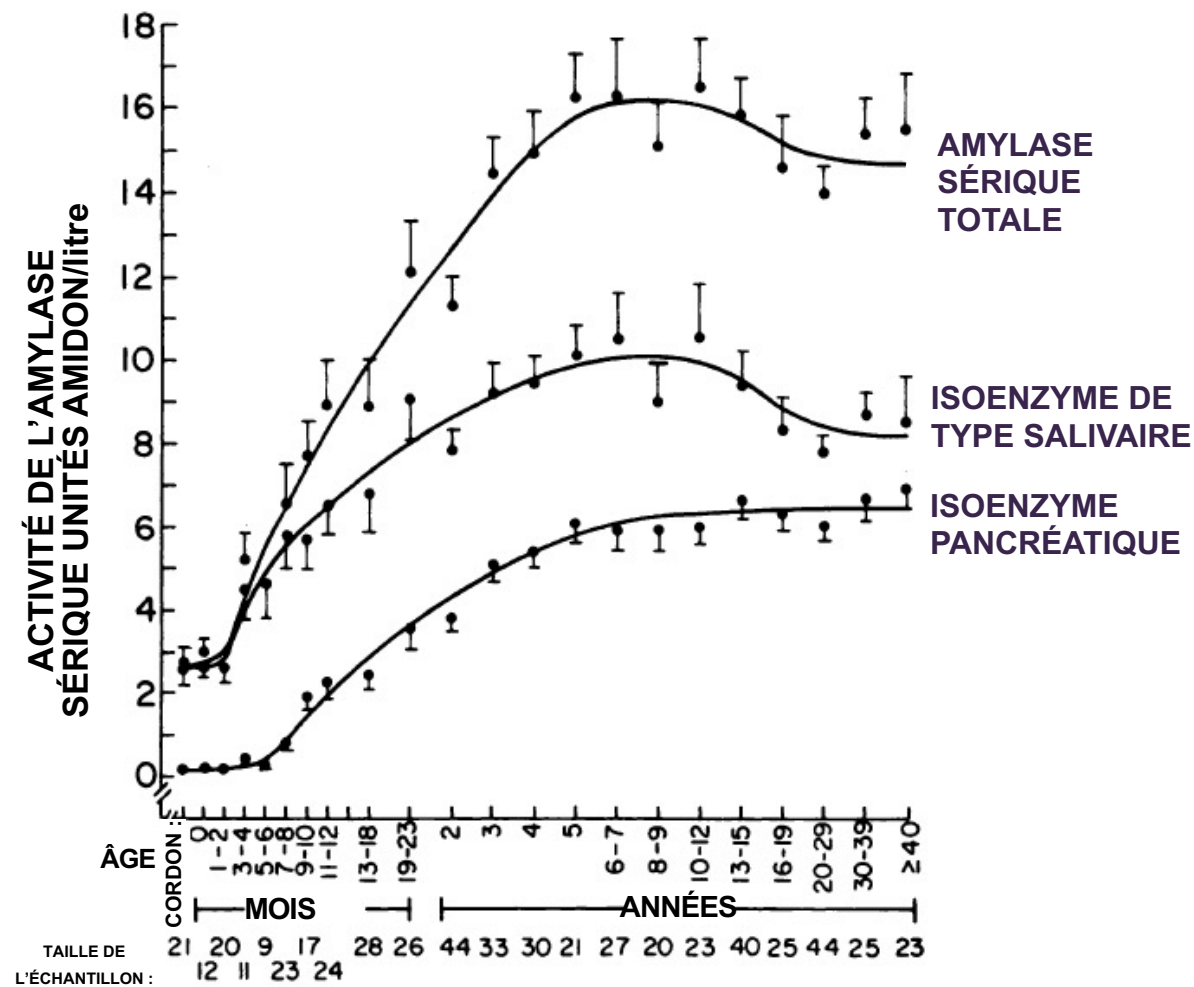
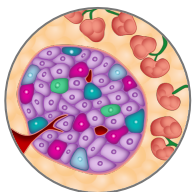


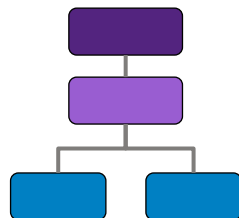
Figure reproduite avec la permission de Gillard BK, et al. 1983.
Gillard BK, et al. *Clin Chem.* 1983;29:1119-1123.



Maladie pancréatique exocrine associée à la FK



**Structure
et fonction**



Physiopathologie



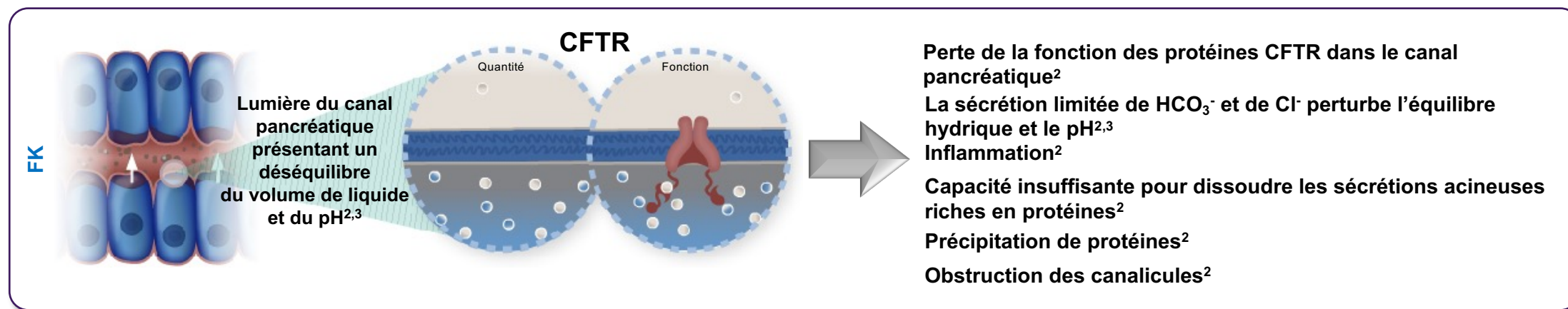
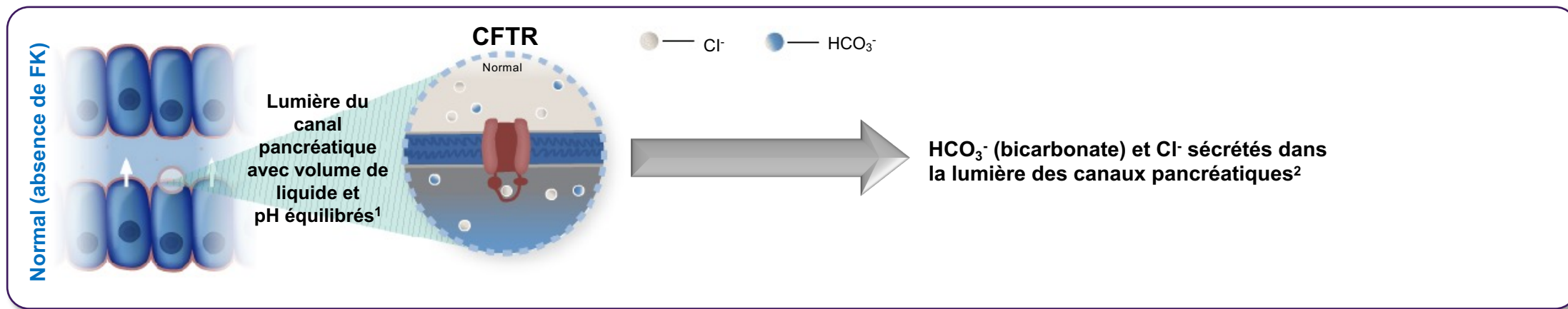
**Surveillance et
tests de
dépistage**



**Prévalence et
séquelles
cliniques**



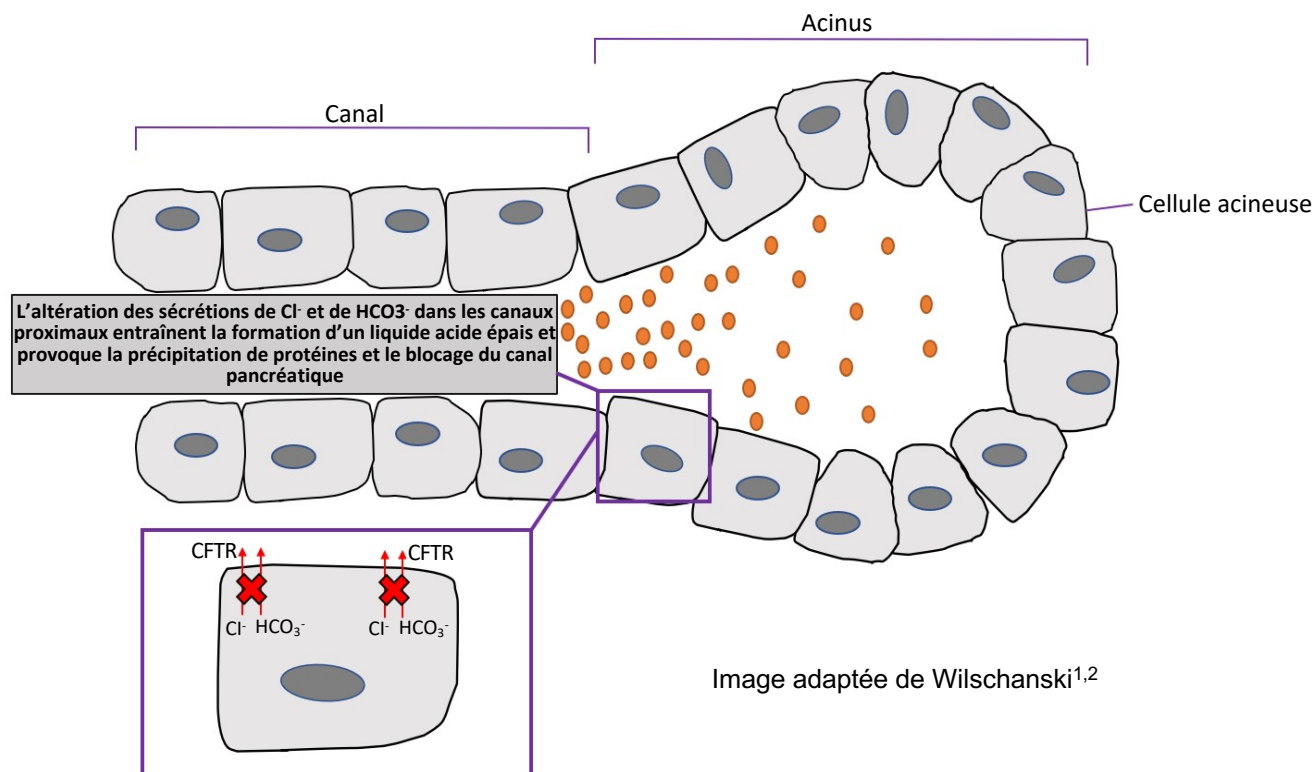
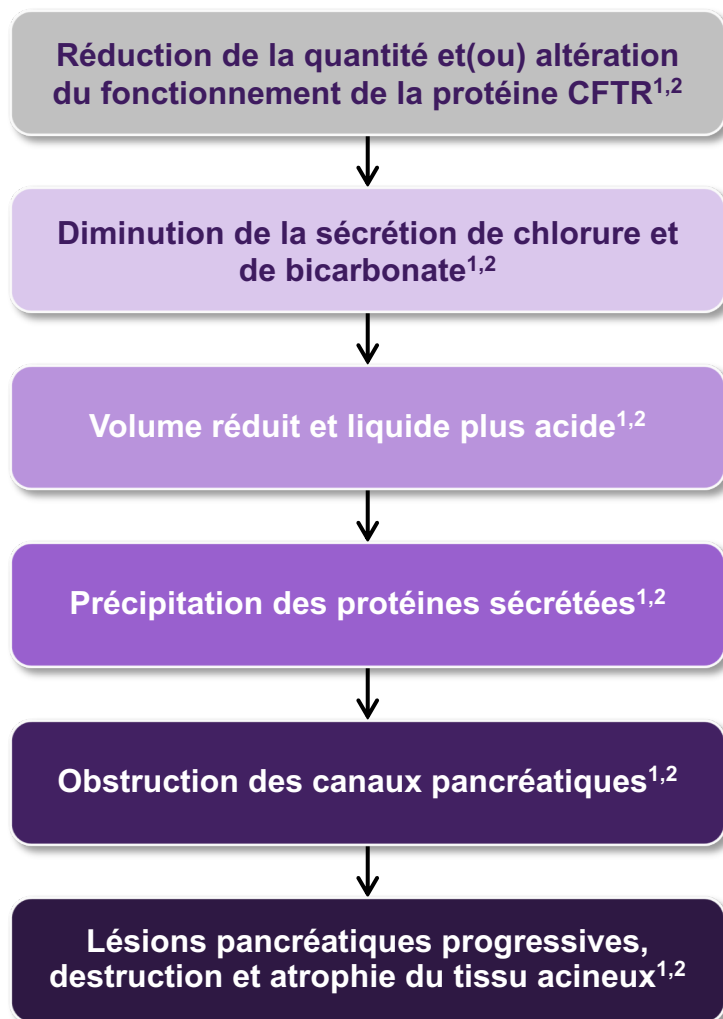
Pancréas exocrine : Physiopathologie



CFTR = régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).

1. Pandol SJ. *The Exocrine Pancreas*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. 2. Wilschanski M, et al. *Gut*. 2007;56:1153-1163. 3. Derichs N. *Eur Respir Rev*. 2013;22:58-65.

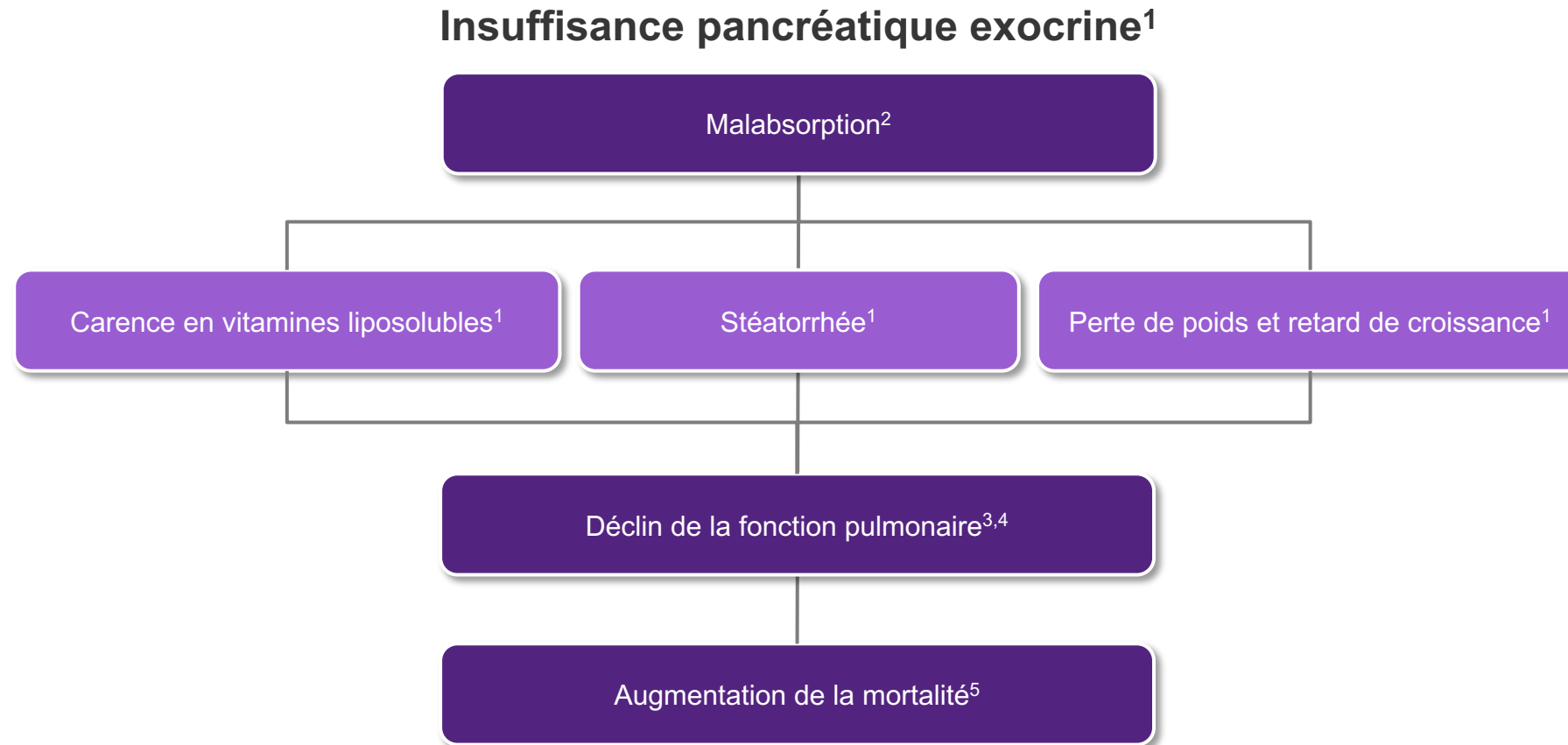
Pancréas exocrine : Physiopathologie



CFTR = régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).

1. Wilschanski M, et al. *Gut*. 2007;56:1153-1163. 2. Wilschanski M, et al. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3:a009746.

Manifestations de l'insuffisance pancréatique exocrine liée à la FK

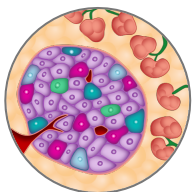


Les manifestations pancréatiques ne s'inscrivent pas toutes dans le continuum de la maladie; les manifestations cliniques peuvent varier d'une personne à l'autre.

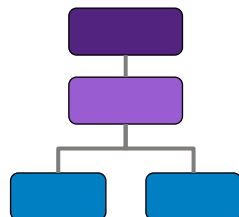
1. O'Sullivan BP, et al. *Lancet*. 2009;373:1891-1904. 2. Gelfond D, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:333-342. 3. Konstan MW, et al. *J Pediatr*. 2003;142:624-630. 4. Peterson ML, et al. *Pediatrics*. 2003;112:588-592. 5. Davis PB, et al. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38:204-209.



Maladie pancréatique exocrine associée à la FK



**Structure
et fonction**



Physiopathologie



**Surveillance et
tests de
dépistage**



**Prévalence et
séquelles
cliniques**



Épreuves de la fonction pancréatique exocrine

- L'épreuve directe de la fonction pancréatique par aspiration duodénale est peu utilisée.
 - Il s'agit d'une intervention invasive et compliquée¹.
- Les épreuves indirectes de la fonction pancréatique exocrine effectuées chez les patients atteints de FK comprennent celles qui suivent :
 - Dosage du trypsinogène immunoréactif (TIR)²
 - Dosage de l'élastase pancréatique fécale 1 (E-1)¹
 - Dosage de la protéine associée à la pancréatite (PAP)³
 - Analyse du pH intestinal⁴
 - Dosage des graisses fécales sur 72 heures (coefficient d'absorption des lipides)⁵

1. Daftary A, et al. *J Cyst Fibros*. 2006;5:71-76. 2. Durie PR, et al. *Pediatr Res*.1986;20:209-213. 3. Sarles J, et al. *J Pediatr*. 2005;147:302-305.
4. Bodewes FA, et al. *J Cystic Fibros*. 2015;14:169-177. 5. Borowitz D, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44:219-223.



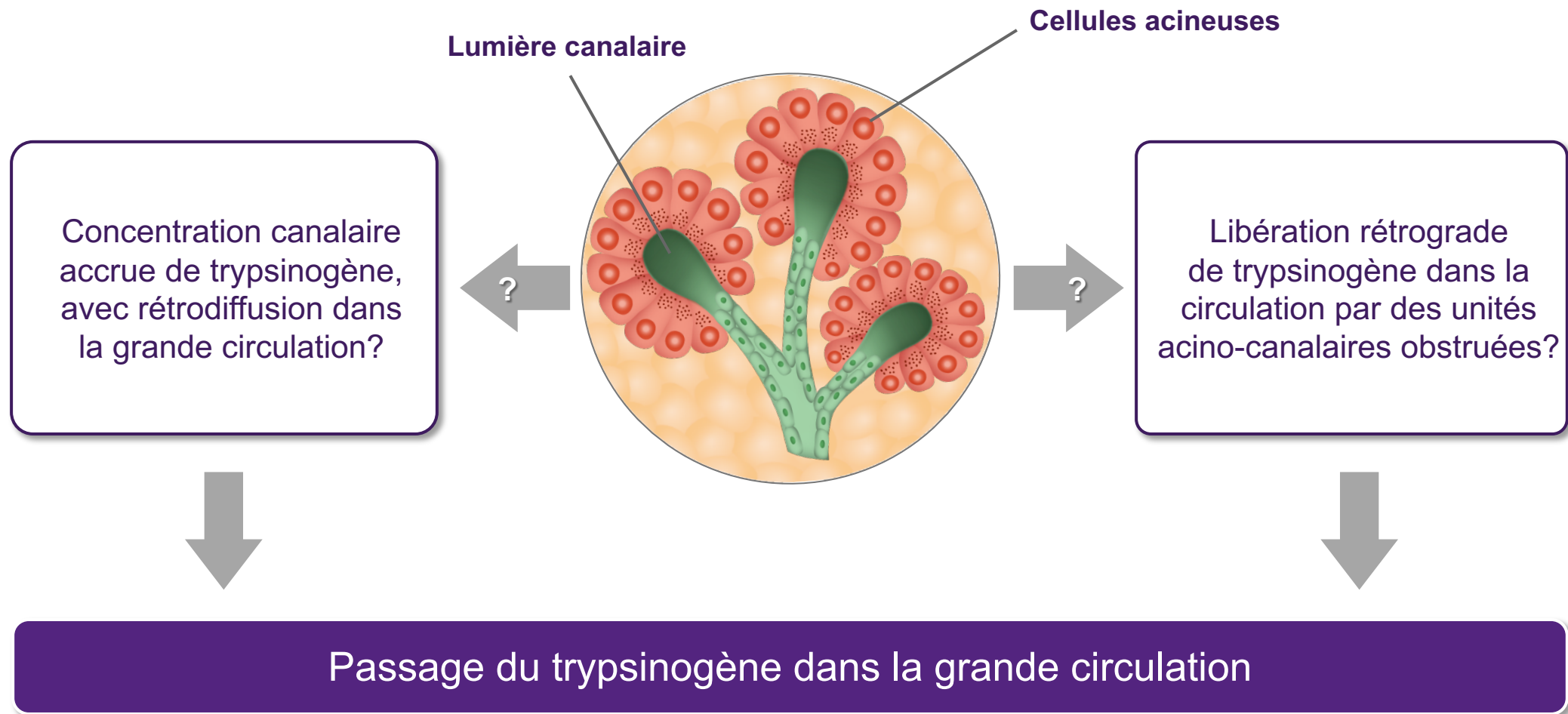
Dosage du trypsinogène immunoréactif (TIR)

- Des taux sériques élevés de TIR sont observés chez les nouveau-nés et les nourrissons atteints de FK^{1,2} (intervalle en l'absence de FK [16,6–46,2 µg/L])¹.
 - Associés à une inflammation pancréatique, à une obstruction canalaire et/ou à des lésions aux cellules acineuses et à une pancréatite^{1–3}
- Le taux sérique de trypsinogène immunoréactif peut être mesuré par dosage radio-immunologique¹ ou le test ELISA⁴.
- Le dépistage de la FK chez les nouveau-nés comprend habituellement le dosage du trypsinogène immunoréactif suivi d'une analyse d'ADN ou d'un deuxième dosage du trypsinogène immunoréactif à des fins de confirmation; la mesure du taux de chlorure dans la sueur à 2 à 4 semaines permet de confirmer le diagnostic⁵.
- Des taux de trypsinogène constamment faibles (inférieurs à la normale) après l'âge de 7 ans peuvent refléter un pancréas non fonctionnel, ainsi que permettre de distinguer l'insuffisance pancréatique de la suffisance pancréatique¹.

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay (ou essai d'immuno-absorption enzymatique); IP = insuffisance pancréatique; SP = suffisance pancréatique.

1. Durie PR, et al. *Pediatr Res.* 1986;20:209-213. 2. Wilschanski M, et al. *Gut.* 2007;56:1153-1163. 3. Augarten A, et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:164-168. 4. MP Biomedicals. Human Immunoreactive Trypsinogen (IRT) Elisa kit. <https://www.amsbio.com/human-immunoreactive-trypsinogen-amse01i0460> (dernière consultation : novembre 2020). 5. Farrell PM, et al. *J Pediatr.* 2008;153:S4-S14.

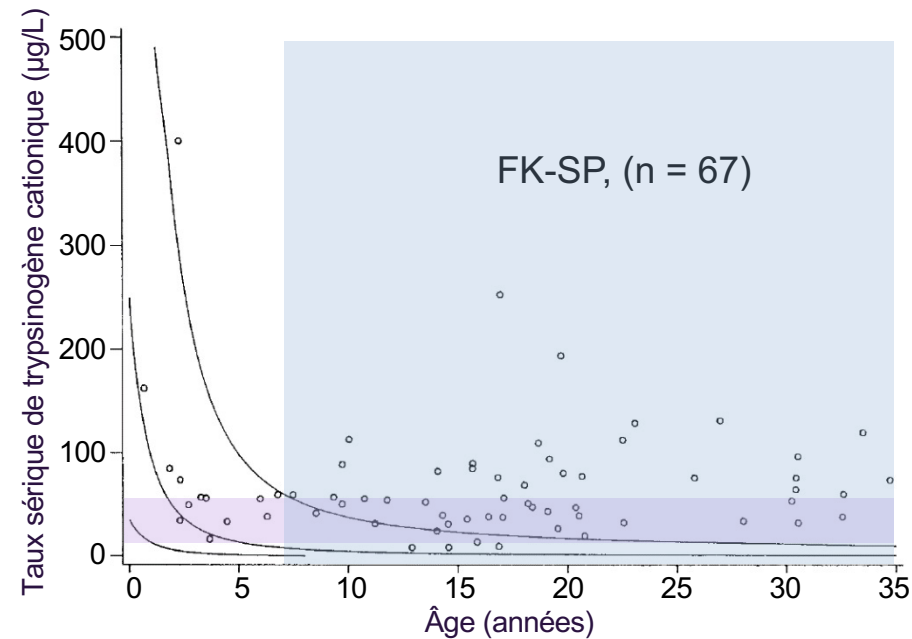
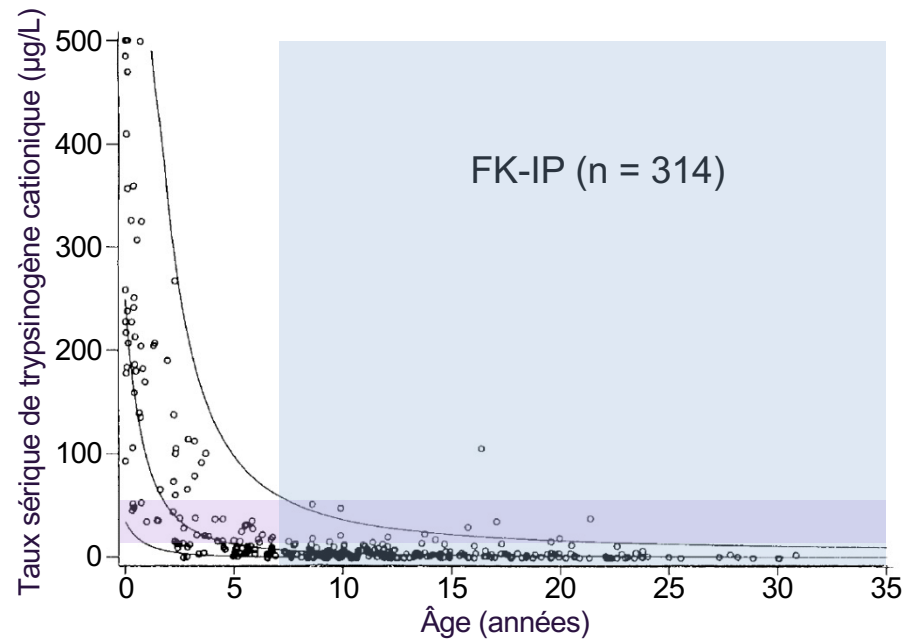
Mécanisme proposé de l'élévation des taux sériques de trypsinogène dans les cas de FK



Taux sériques de trypsinogène selon l'âge et l'état de la fonction pancréatique



Étude observationnelle transversale*



- Déclin rapide des taux sériques de trypsinogène liés à l'âge chez les patients FK-IP
- Chez les patients de moins de 7 ans, le taux sérique de trypsinogène n'a pas permis de distinguer les patients FK-SP des patients FK-IP.
- Après l'âge de 7 ans, le taux sérique de trypsinogène, qui était significativement plus élevé chez les patients présentant une SP que chez les patients atteints d'IP ($P < 0,001$), permet de distinguer ces deux groupes de manière fiable.

FK-IP = FK avec insuffisance pancréatique; FK-SP = FK avec suffisance pancréatique. * Les taux sériques individuels de trypsinogène ($\mu\text{g/L}$), qui sont illustrés en fonction de l'âge, chez les patients FK-IP (graphique de gauche) et les patients FK-SP, sont superposés à l'équation dérivée mathématiquement du groupe FK-IP (graphique de droite). Les limites de la moyenne des moindres carrés et de l'intervalle de confiance à 95 % de l'équation dérivée sont exposées.

Figures reproduites avec la permission de Durie PR, et al. 1986. Durie PR, et al. *Pediatr Res.* 1986;20:209-213.



Dosage de l'élastase fécale 1 (E-1)

Le dosage de l'E-1 est le test le plus couramment utilisé pour effectuer le dépistage de l'insuffisance pancréatique exocrine chez les patients atteints de FK¹.

Le taux d'E-1 peut être mesuré à l'aide d'un test ELISA avec anticorps monoclonaux^{2,3}.

- L'E-1 est spécifique d'une espèce. Par conséquent, l'E-1 humaine peut être différenciée de l'élastase porcine présente dans le traitement substitutif des enzymes pancréatiques.

Dans le cas de la FK, un taux d'E-1 < 200 µg/g est indicateur d'une IP⁴.

- Un seuil limite d'E-1 de 200 µg/g assure un diagnostic de l'IP dont la sensibilité est de 99 % chez les enfants atteints de FK⁵.
- L'E-1 permet de détecter avec une grande sensibilité l'IP modérée à grave, mais la sensibilité est plus faible dans les cas de l'IP légère⁶.

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay (ou essai d'immuno-absorption enzymatique); IP : insuffisance pancréatique.

1. Singh VK, et al. *J Cyst Fibros.* 2017;16(Suppl 2):S70-S78. 2. Meyts I, et al. *J Cyst Fibros.* 2002;1:265-268. 3. Borowitz D, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:219-223. 4. Borowitz D, et al. *J Pediatr.* 2004;145:322-326. 5. Cade A, et al. *Pediatr Pulmonol.* 2000;29:172-176. 6. Daftary A, et al. *J Cyst Fibros.* 2006;5:71-76.



Dosage de l'élastase fécale 1 (E-1) (suite)

Avantages

- Le test est très sensible (près de 100 %) et spécifique de l'IP, mais est moins sensible chez les patients qui présentent une SP.
- Les patients n'ont pas besoin d'interrompre leur traitement substitutif des enzymes pancréatiques pour l'analyse de l'E-1 endogène.
- Facile à réaliser et non effractif.
- Les résultats peuvent être obtenus dans les 3 heures.

Limites

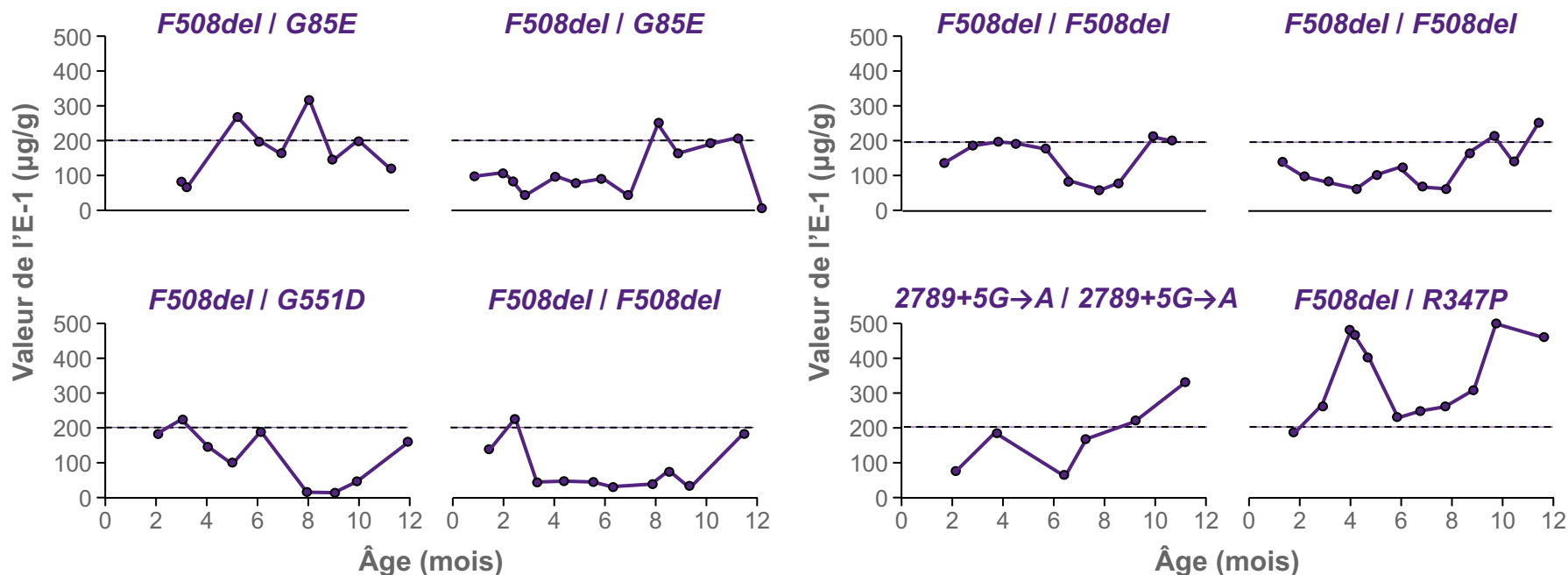
- Des selles diarrhéiques, une inflammation intestinale ou une entéropathie peuvent fausser l'interprétation des résultats.
- Le test ne permet pas de distinguer l'IP exocrine primaire de l'IP exocrine secondaire, découlant d'une atteinte des villosités intestinales.
- Il y a un manque de consensus en ce qui concerne un seuil approprié signalant l'IP.

E-1 = élastase fécale 1; PERT = traitement substitutif des enzymes pancréatiques; IP = insuffisance pancréatique; SP = suffisance pancréatique.

Daftary A, et al. *J Cyst Fibros*. 2006;5:71-76.



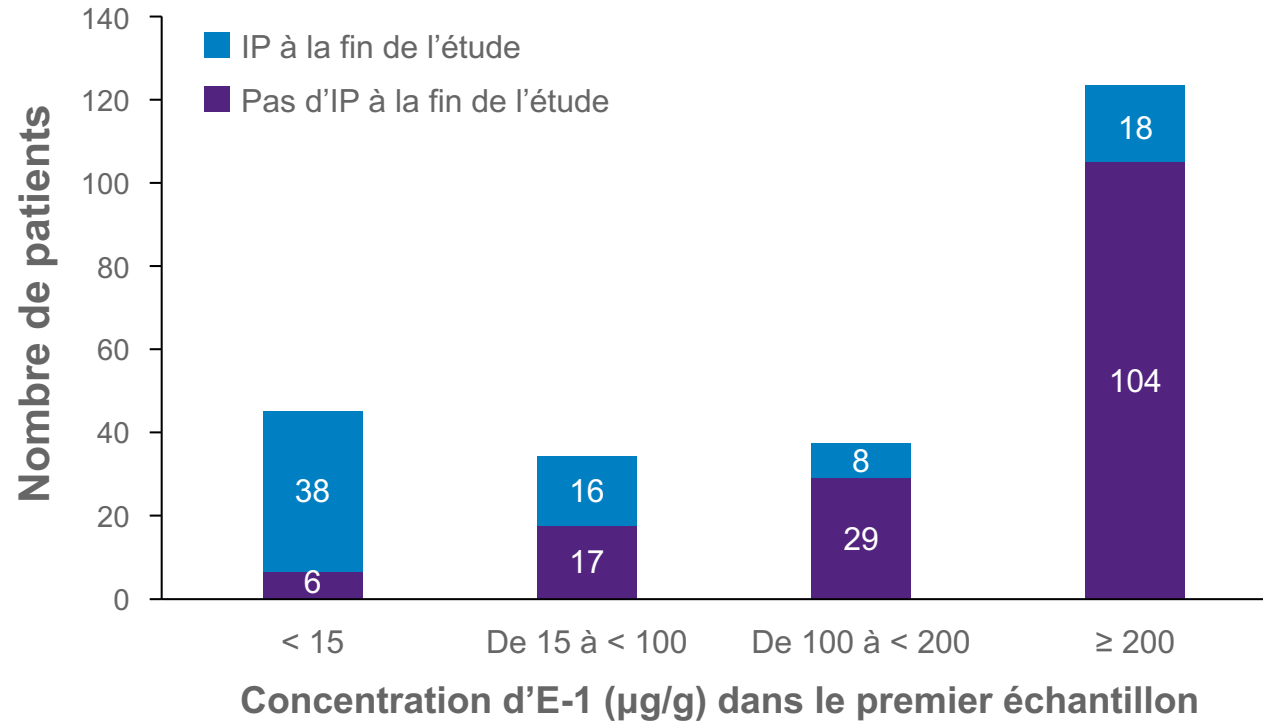
Variabilité des valeurs de l'E-1 au cours de la première année de vie



- Au cours de la première année de vie, 4 nourrissons sur 48 dont la mesure de l'E-1 était $< 200 \mu\text{g/g}$ à l'âge de $< 3,5$ mois avaient une mesure de $> 200 \mu\text{g/g}$ à l'âge de > 9 mois.
- La majorité (44 nourrissons atteints de FK sur 48) dont la première mesure de l'E-1 était $< 200 \mu\text{g/g}$ finissait l'année à $< 200 \mu\text{g/g}$.
- Certains nourrissons peuvent passer d'une SP à une IP au cours de la première année de vie, alors que d'autres, qui présentent un faible taux initial d'E-1, peuvent avoir des valeurs constantes avec une SP plus tard au cours de la première année de vie.

E-1 = élastase fécale 1. La ligne pointillée indique la valeur seuil acceptée de l'insuffisance pancréatique.
Figures adaptées avec la permission d'O'Sullivan BP, et al. 2013. O'Sullivan BP, et al. *J Pediatr.* 2013;162:808-812.

Évolution de la fonction pancréatique au cours des deux premières années de vie



Évolution de la fonction pancréatique durant les deux premières années de vie chez 236 nourrissons atteints de FK en fonction de la concentration d'E-1 dans un premier échantillon obtenu le 104^e jour

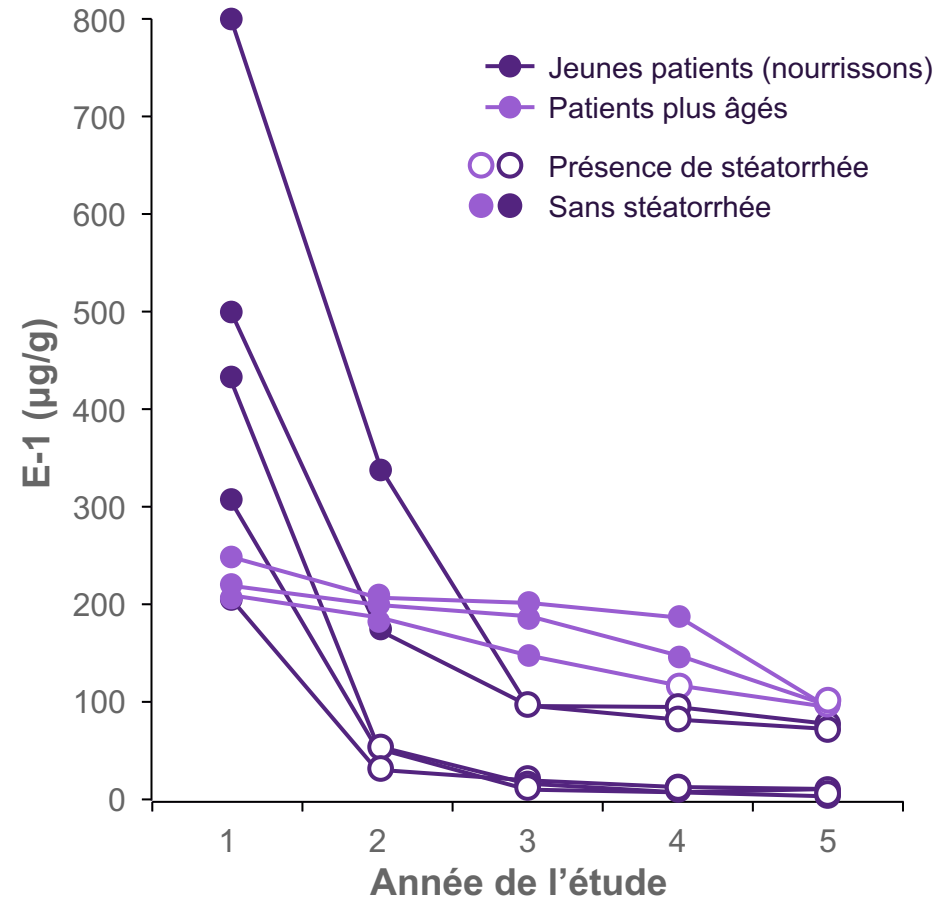
La maturation de la fonction pancréatique peut être retardée et se produire tout au long des deux premières années de vie.

Progression de la dysfonction pancréatique après l'âge de deux ans



- Si un patient présente une SP après la petite enfance, la SP est susceptible de demeurer.
 - D'une cohorte de 630 patients atteints de FK, seuls 20 patients présentant une SP ont développé une IP, dans un délai moyen de 5,6 ans après le diagnostic (écart de 0,6 à 20,6)¹.
- Chez les patients qui ont développé une IP, la diminution de l'E-1 précède la maldigestion et l'apparition de la stéatorrhée².
- Le dosage de l'E-1 constitue un outil de dépistage pratique pour l'évaluation longitudinale du déclin de la fonction pancréatique exocrine chez les patients atteints de FK présentant une SP².

Déclin de la fonction pancréatique exocrine chez les patients atteints de FK qui présentaient au départ une SP²



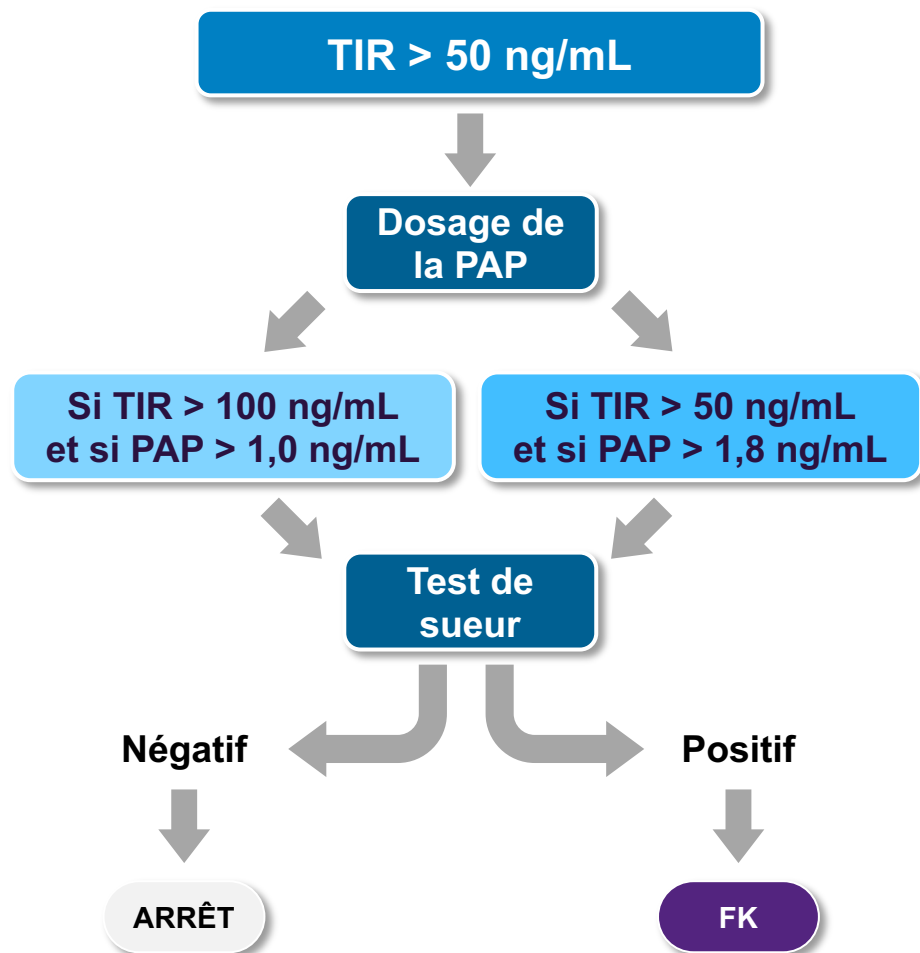
E-1 = élastase fécale 1; IP = insuffisance pancréatique; SP = suffisance pancréatique. Figure adaptée avec la permission de Walkowiak J, et al. 2003.

1. Couper RTL, et al. *Pediatr Res.* 1992;32:179-182. 2. Walkowiak J, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36:474-478.



Dosage de la protéine associée à la pancréatite (PAP)

Jour 3 après la naissance



- La PAP est une protéine sécrétoire absente d'un pancréas sain et synthétisée en grandes quantités après un stress soutenu subi par le pancréas¹.
- La PAP s'est révélée plus élevée chez les nouveau-nés atteints de FK¹.
- La PAP est décelée à l'aide de la technique ELISA dans des gouttes de sang prélevées de nouveau-nés².
- Le dosage de la PAP est proposé comme outil de dépistage de la FK de remplacement après l'obtention de résultats initiaux élevés au dosage du TIR².

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay (ou essai d'immuno-absorption enzymatique); TIR = trypsinogène immunoréactif; PAP = dosage de la protéine associée à la pancréatite.

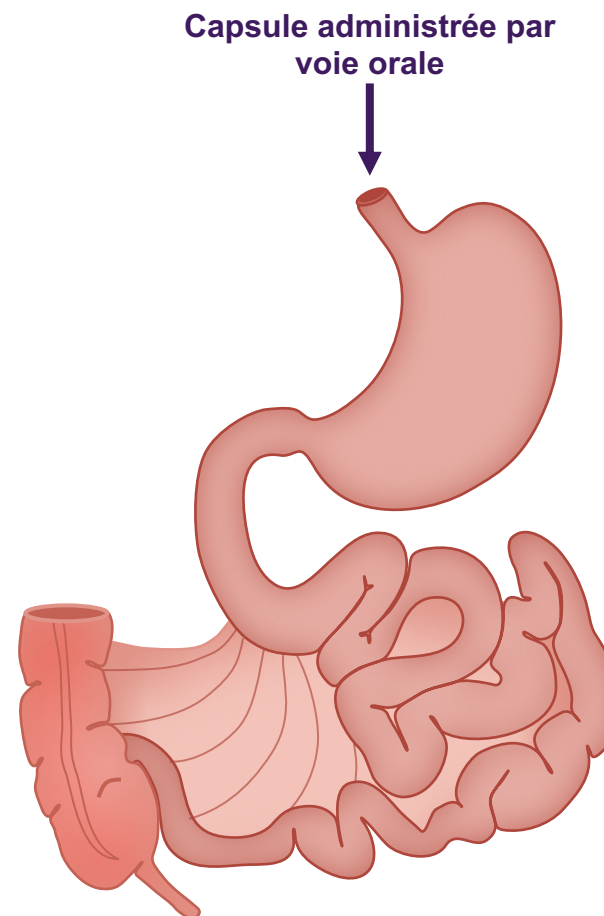
1. Sarles J, et al. *Arch Dis Child Foetal Neonatal* Ed, 1999;80:F118-F122. 2. Sarles J, et al. *J Pediatr*. 2005;147:302-305.



Mesure du profil de pH intestinal associé à la FK

- La protéine CFTR est essentielle à la sécrétion pancréatique et duodénale adéquate de bicarbonate^{1,2}.
- Chez les patients atteints de FK, la sécrétion de bicarbonate est insuffisante pour neutraliser la charge d'acide gastrique^{1,2}.
- En moyenne, le pH du duodénum est de 1 à 2 unités plus bas (plus acide) chez les patients atteints de FK comparativement aux témoins en bonne santé².
- Une capsule endoscopique sans fil peut être utilisée pour mesurer le pH pendant le transit intestinal^{2,3}.

Capsule endoscopique sans fil



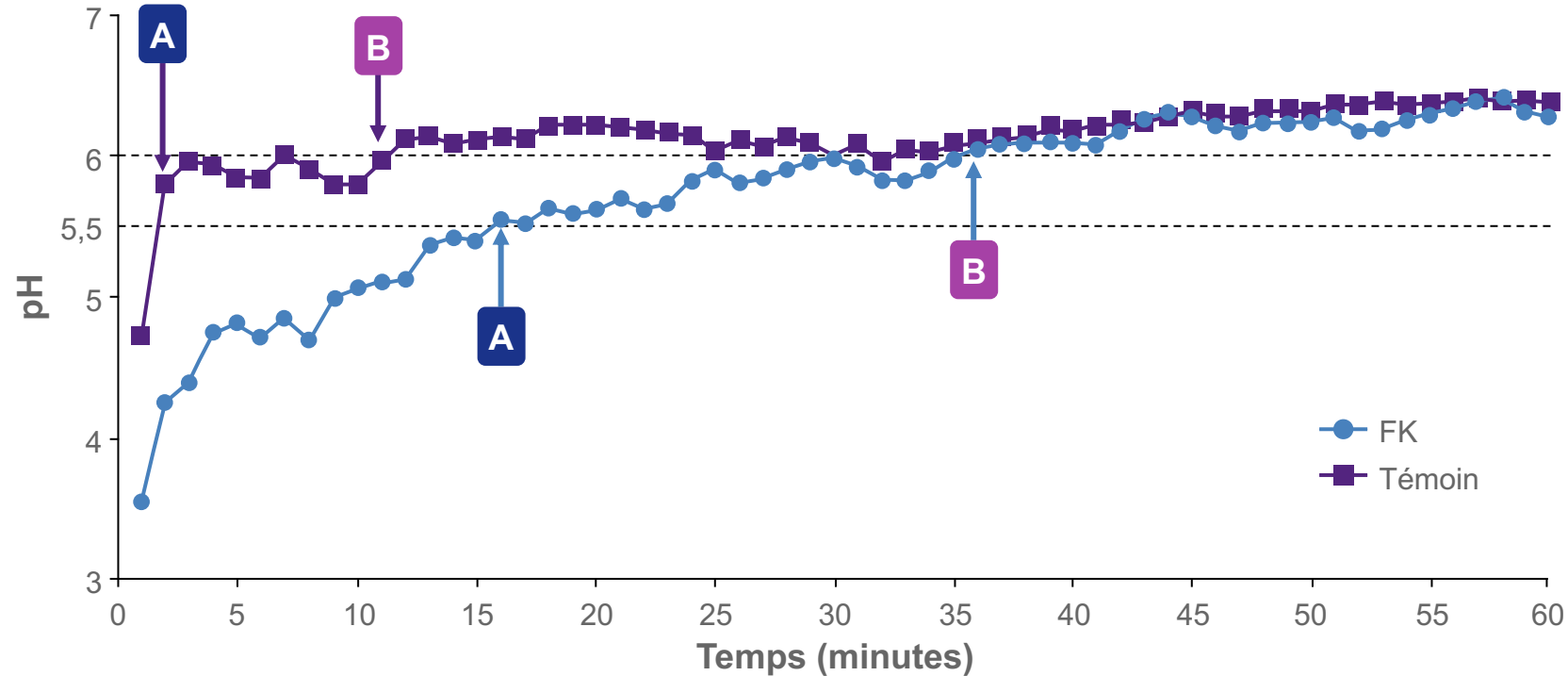
CFTR = régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).

1. Wilschanski M, et al. *Gut*. 2007;56:1153-1163. 2. Bodewes FA, et al. *J Cyst Fibros*. 2015;14:169-177. 3. Gelfond D, et al. *Dig Dis Sci*. 2013;58:2275-2281.

Les capsules endoscopiques sans fil ont permis de déceler la capacité déficiente de neutralisation de l'acide gastrique chez les patients atteints de FK



pH moyen à partir de l'entrée de la capsule dans le duodénum (intervalles de 1 minute)



- L'évaluation du pH gastro-intestinal révèle une sécrétion probablement insuffisante de bicarbonate chez les patients atteints de FK.
- Différences significatives entre les groupes quant au temps avant l'obtention et à la durée du maintien d'un pH > 5,5 [A] et d'un pH > 6,0 [B] ($P < 0,001$).
- Il est probable qu'une neutralisation inadéquate de l'acidité contribue aux carences nutritionnelles et aux différents symptômes gastro-intestinaux souvent observés chez les patients atteints de FK.



Épreuve du coefficient d'absorption des lipides

Considéré comme « l'étalon de référence » des épreuves indirectes¹⁻³

Fondé sur le calcul du coefficient d'absorption des lipides

- Un rapport entre les graisses ingérées et les graisses excrétées (coefficient d'absorption des lipides) < 93 % indique une insuffisance pancréatique¹⁻³.
- Chez les nourrissons de moins de 6 mois, un coefficient d'absorption des lipides ≥ 85 % est considéré comme normal³.

Méthodologie¹

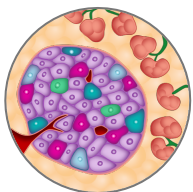
- Diète de 3 jours riche en matières grasses (le journal alimentaire doit être précis)
- Prélèvement de selles entre le début et la fin de la diète riche en matières grasses
- Analyse des graisses fécales

Rarement effectuée chez les patients atteints de FK en raison des limites potentielles suivantes⁴

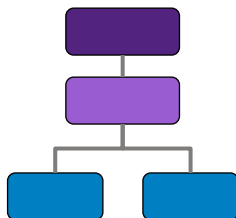
- Chronophage, peu commode
- Ne permet pas de déterminer la cause sous-jacente de la stéatorrhée
- Les résultats tendent à être inexacts en raison d'erreurs commises lors du prélèvement des selles et de la consignation des nutriments consommés



Maladie pancréatique exocrine associée à la FK



**Structure
et fonction**



Physiopathologie



**Surveillance et
tests de
dépistage**



**Prévalence et
séquelles
cliniques**

Manifestations de l'insuffisance pancréatique exocrine associée à la FK



Les patients américains présentant des mutations généralement associées à une fonction de la protéine CFTR faible ou nulle sont plus susceptibles de se faire prescrire un traitement substitutif des enzymes pancréatiques (96,7 %)¹.

Le traitement substitutif des enzymes pancréatiques optimal ne permet souvent pas de corriger entièrement les problèmes de nutrition et de croissance².

La stéatorrhée, un indicateur de l'IP, se manifeste quand la sécrétion de lipase par le pancréas exocrine atteint des valeurs inférieures à 4 % des valeurs les plus faibles observées chez les sujets dont la fonction pancréatique est normale³.

Un mauvais état nutritionnel lié à la FK est fortement corrélé à une détérioration de la fonction pulmonaire et est un important facteur prédictif de mortalité⁴

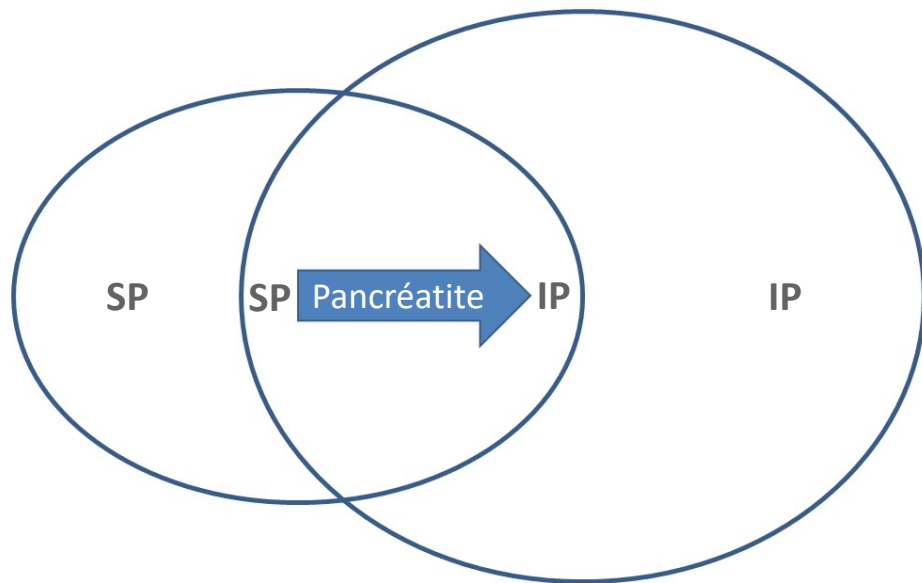
CFTR = régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique; PERT = traitement substitutif des enzymes pancréatiques; IP = insuffisance pancréatique.

1. Rapport annuel 2019 de la Cystic Fibrosis Foundation (CFF) sur les données du registre de patients, Bethesda, Maryland ©2020 CFF. 2. Borowitz D, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:273-285. 3. Gaskin KJ, et al. *Gastroenterology.* 1984;86:1-7. 4. De Lisle RC, et al. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3:a009753.

Une pancréatite peut survenir chez des patients qui présentent une concentration suffisante de pancréatite



Phénotypes pancréatiques dans les cas de FK¹



Pour qu'il y ait pancréatite, le tissu acineux doit être fonctionnel. Une pancréatite est signalée dans une proportion allant jusqu'à 20 % des patients atteints de FK qui présentent une SP¹⁻³.

Les patients atteints de FK qui présentent une SP peuvent finir par présenter une IP plus tard dans la vie, qu'ils aient des antécédents de pancréatite ou non^{2,3}.

Les patients atteints de FK qui présentent une SP et ont des antécédents de pancréatite sont plus susceptibles de finir par présenter une IP que ceux qui n'ont pas d'antécédents de pancréatite (RR : 5,5 [écart : 1,3 à 23])²

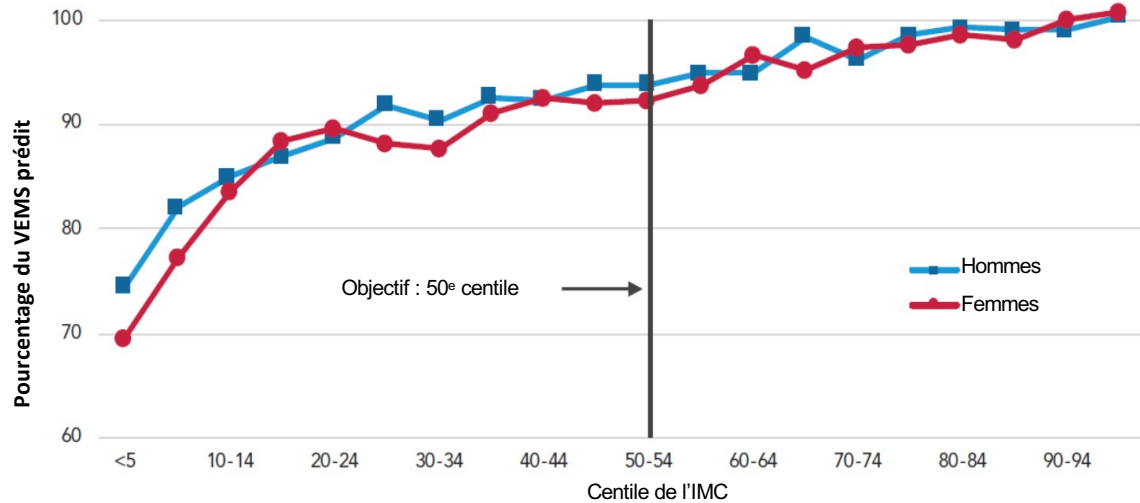
RR = rapport de risque; IP = insuffisance pancréatique; SP = suffisance pancréatique. La taille des ovals qui représentent les populations de patients présentant une SP et une IP n'est pas à l'échelle.

Figure adaptée et reproduite avec la permission d'Augarten A, et al. 2008. 1. Augarten A, et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:164-168. 2. Ooi CY, et al. *Gastroenterology*. 2011;140:153-161. 3. Durno C, et al. *Gastroenterology*. 2002;123:1857-1856.

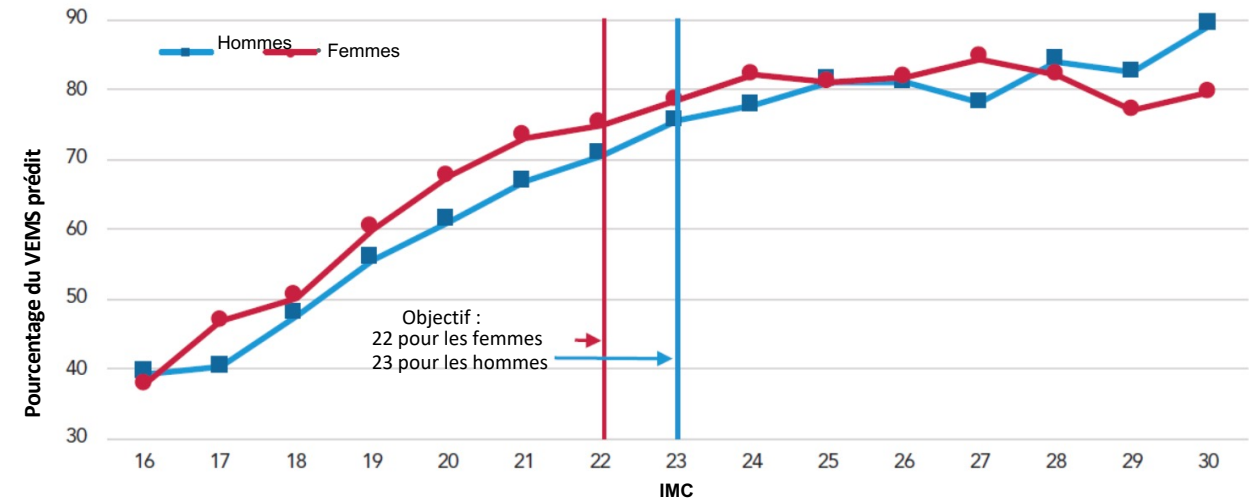
La croissance et l'état nutritionnel sont associés à la fonction pulmonaire des patients américains atteints de FK



ppVEMS par rapport au centile de l'IMC chez les enfants âgés de 6 à 19 ans (données de 2019)



ppVEMS par rapport à IMC chez les adultes âgés de 20 à 40 ans (données de 2019)

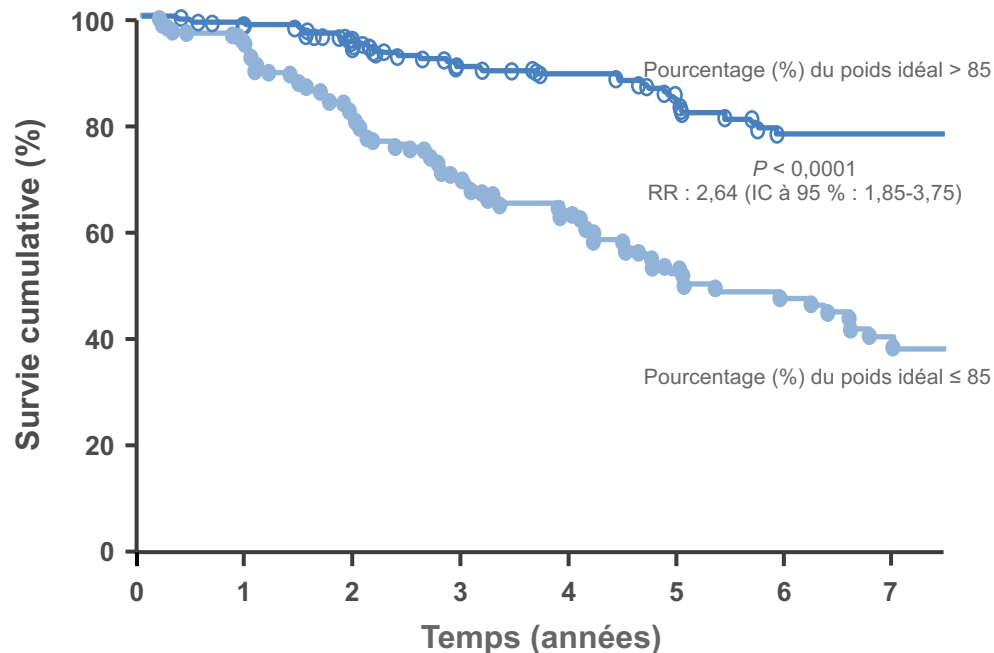


IMC = indice de masse corporelle; ppVEMS = pourcentage du volume expiratoire maximal prédit par seconde.
 Rapport annuel 2019 de la Cystic Fibrosis Foundation (CFF) sur les données du registre de patients, Bethesda, Maryland ©2020 CFF.

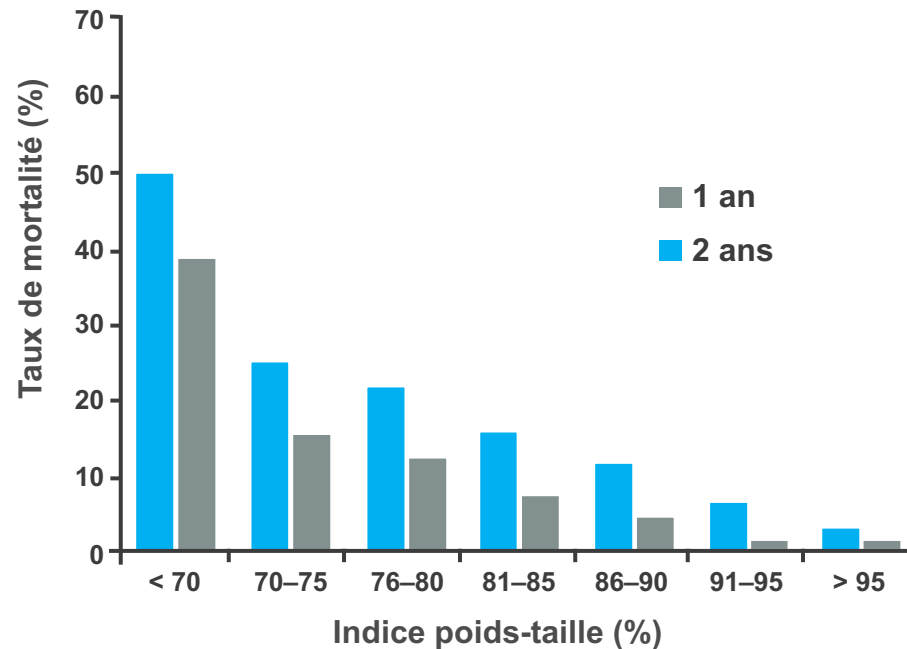
Le retard de croissance est un facteur de risque significatif et indépendant de mortalité chez les patients atteints de FK



Survie par pourcentage de poids idéal¹



Un indice poids-taille supérieur est associé à une amélioration de la survie chez les patients atteints de FK²



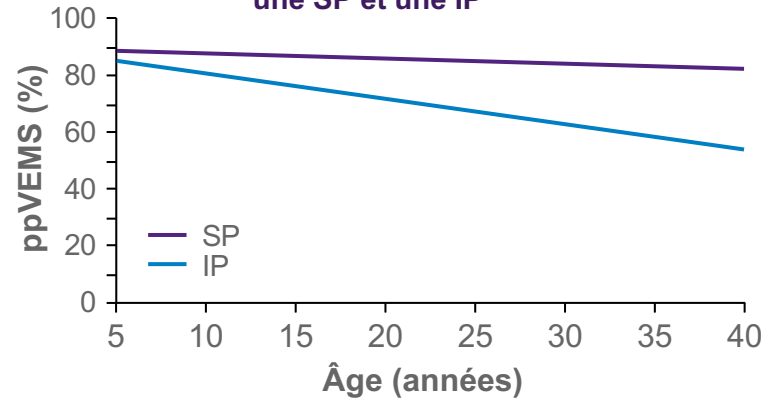
RR = rapport de risque. Figure de gauche adaptée avec la permission de Sharma R, et al. 2001. Figure de droite adaptée avec la permission de Kerem E, et al. 1992.

1. Sharma R, et al. *Thorax*. 2001;56:746-750. 2. Kerem E, et al. *N Engl J Med*. 1992;362:1187-1191.

Détérioration de la fonction pulmonaire chez les patients présentant une SP et une IP

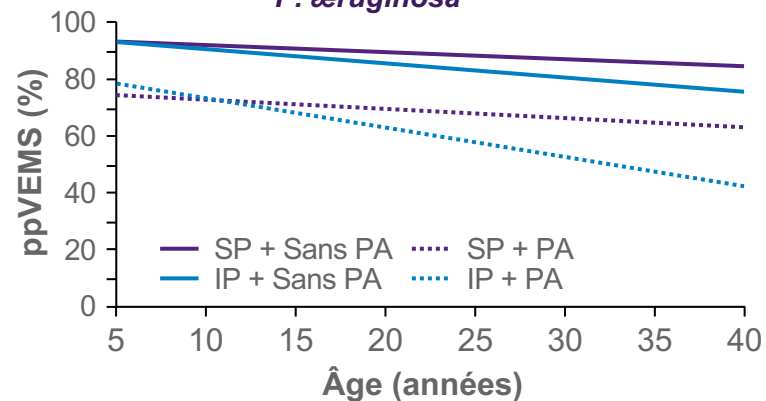


Droites de régression à modèle mixte du ppVEMS prédit par rapport à l'âge en années des patients atteints de FK présentant une SP et une IP



- Les patients présentant une IP ont connu une détérioration annuelle plus marquée du ppVEMS que les patients présentant une SP.

Droites de régression à modèle mixte du ppVEMS prédit par rapport à l'âge en années des patients présentant une SP et une IP, qui sont atteints ou non d'une colonisation chronique par *P. aeruginosa*

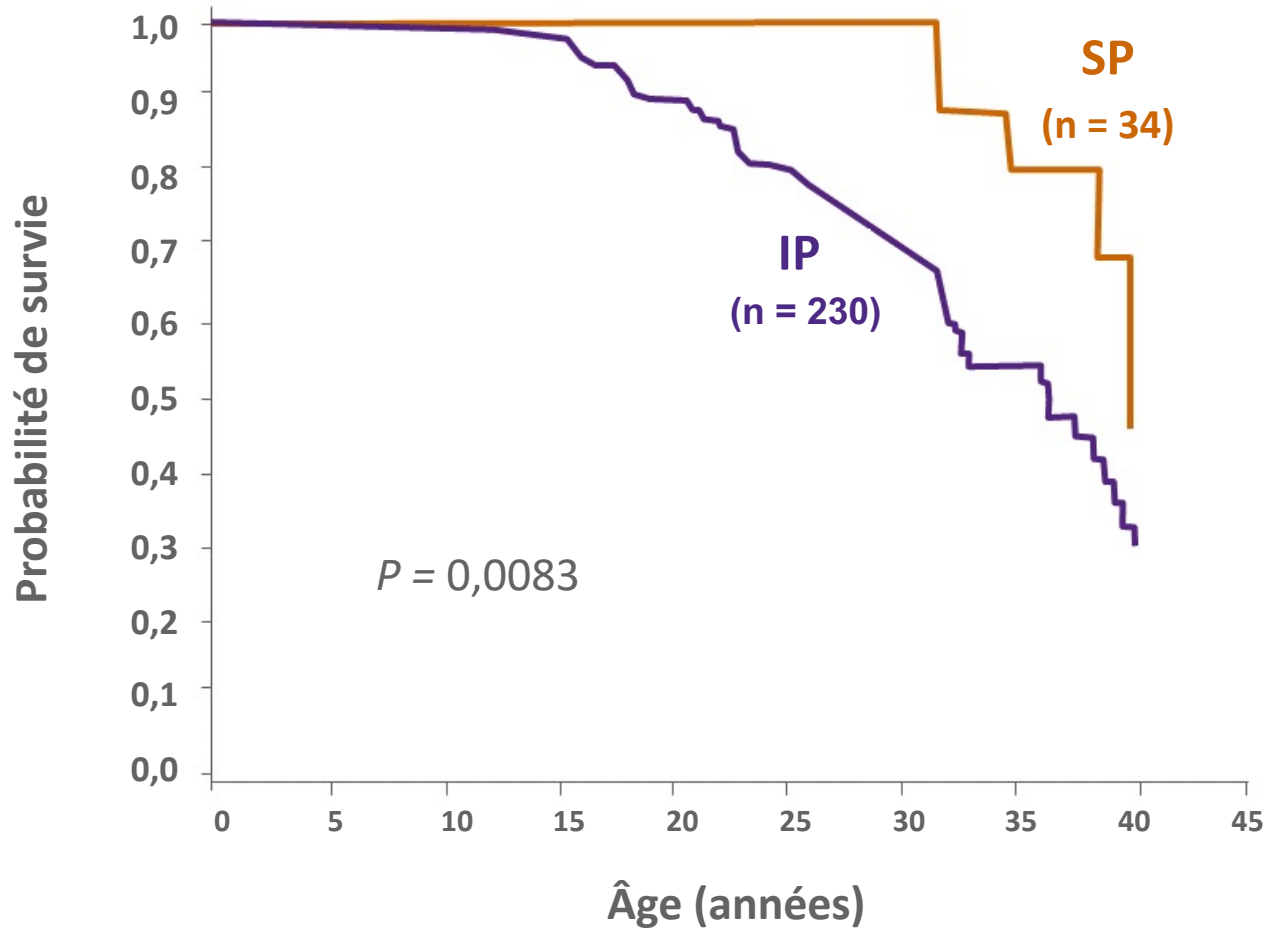


- Les patients présentant une SP ont eu un taux inférieur de colonisation par *P. aeruginosa* en comparaison des patients présentant une IP.
- Une détérioration accélérée du ppVEMS a été découverte chez les patients présentant une IP qui étaient atteints d'une infection par *P. aeruginosa*.

PA = *Pseudomonas aeruginosa*; IP = insuffisance pancréatique; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; SP = suffisance pancréatique.

Figures adaptées avec la permission de Schaedel C, et al. 2002. Schaedel C, et al. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33:483-491.

Les patients porteurs d'allèles du gène *CFTR* associés à une insuffisance pancréatique présentaient une survie significativement meilleure



Courbes de survie de Kaplan-Meier des patients atteints de FK qui présentent une SP (ligne orange) et des patients atteints de FK qui présentent une IP (ligne mauve)*

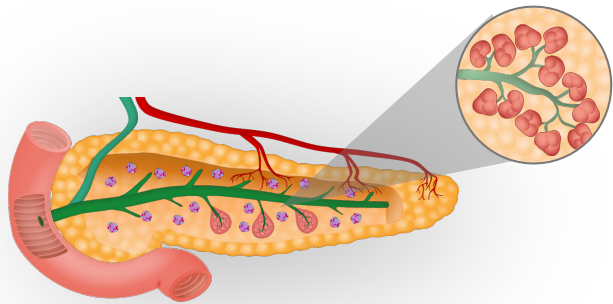
IP = insuffisance pancréatique; SP = suffisance pancréatique.

* État pancréatique fondé sur le génotype : *homozygote F508del* = IP; mutations associées à une atteinte « légère » = SP.

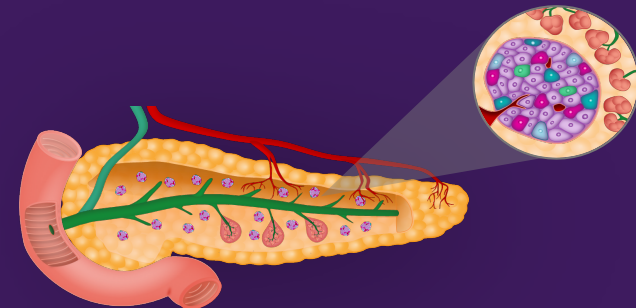
Davis PB, et al. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38:204-209.

Maladie pancréatique associée à la FK

Exocrine

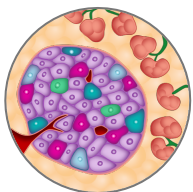


Endocrinienne

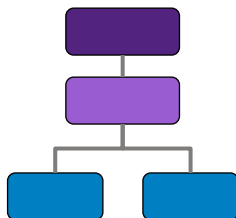




Maladie pancréatique endocrinienne associée à la FK



**Structure
et fonction**



Physiopathologie



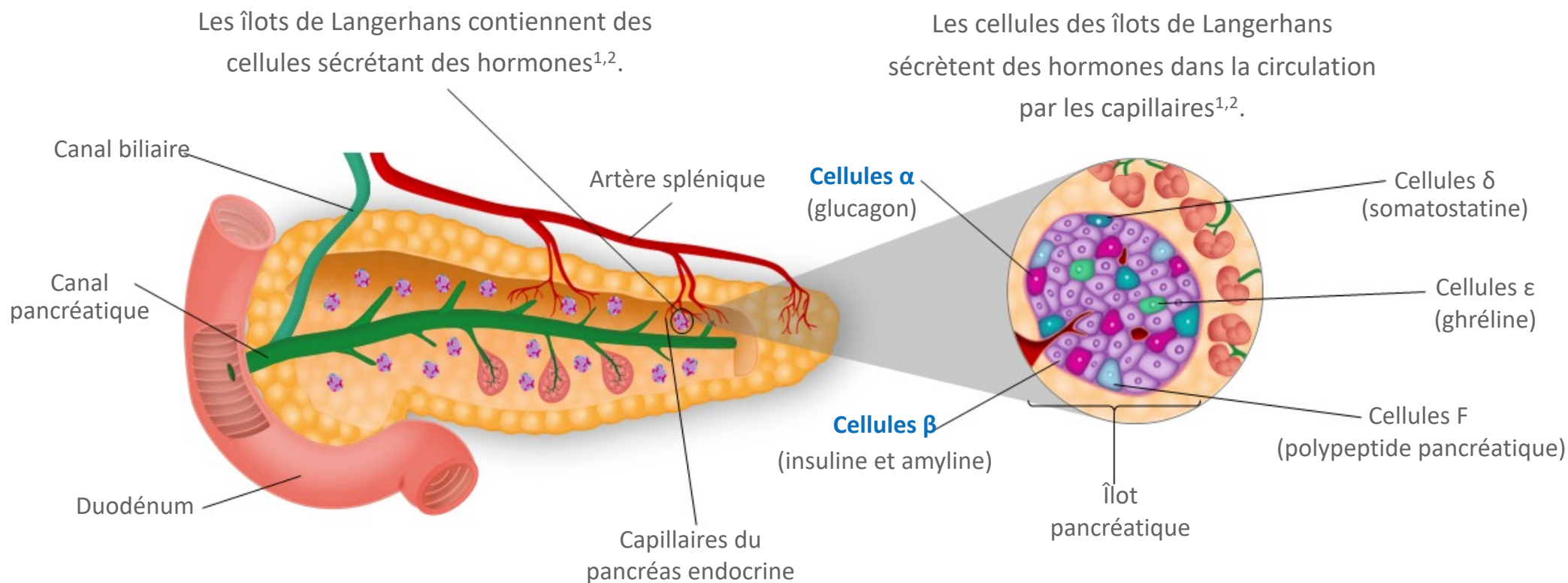
**Surveillance et
tests de
dépistage**



**Prévalence et
séquelles
cliniques**

Pancréas endocrine : Structure et fonction

- La fonction endocrine du pancréas est de produire des hormones (p. ex. l'insuline, le glucagon) et de les sécréter dans la circulation sanguine^{1,2}.
- Les cellules des îlots de Langerhans constituent de 1 % à 2 % de la masse du pancréas¹.

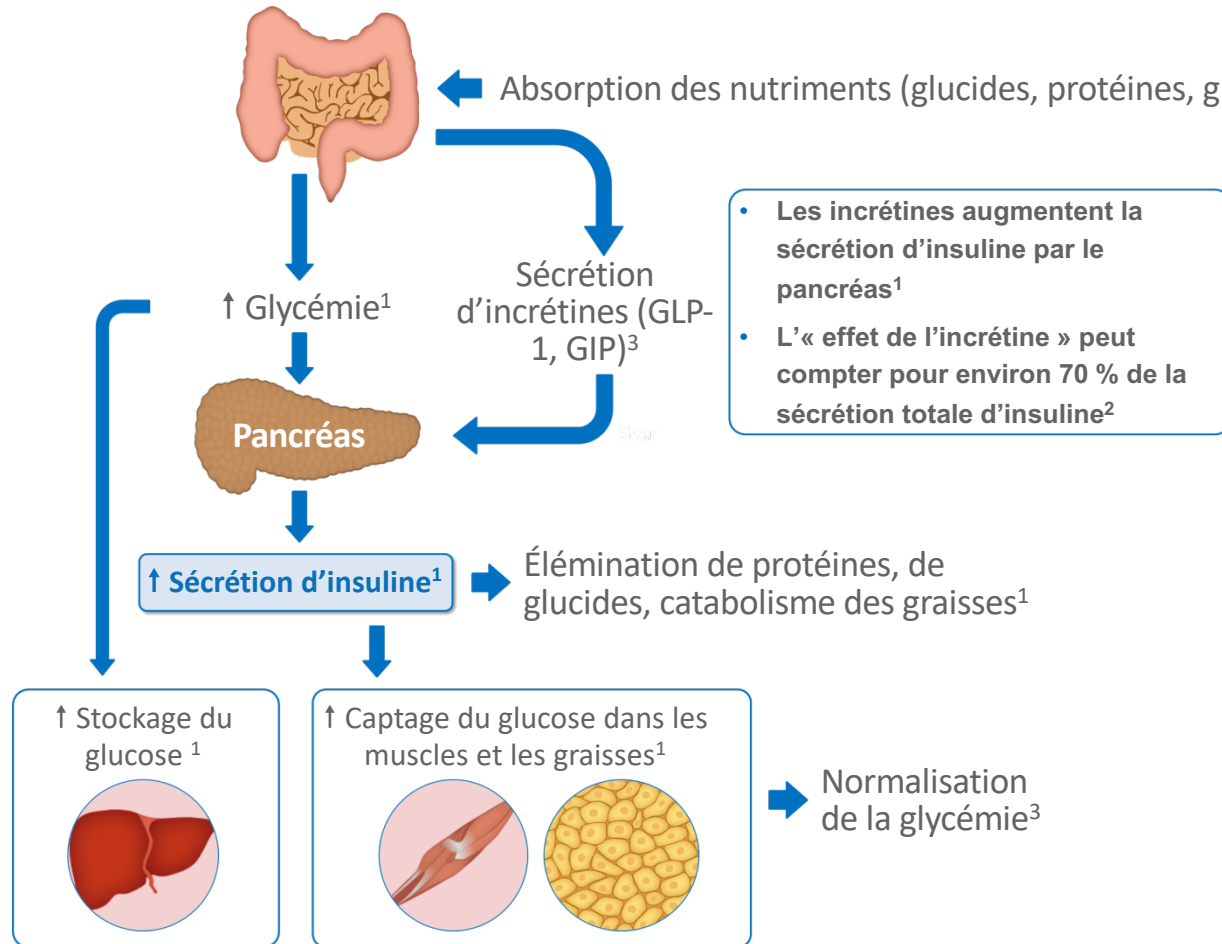


1. Begg DP, et al. *Adv Physiol Educ.* 2013;37:53-60. 2. Pandolfi SJ. *The Exocrine Pancreas.* San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010.

Rôle du pancréas dans le métabolisme du glucose chez les personnes en bonne santé qui ne sont pas atteintes de FK



Les concentrations de glucose sont soumises à une régulation rigoureuse chez les personnes en bonne santé¹⁻³

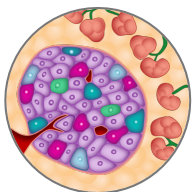


GIP = gastric inhibitory polypeptide; GLP-1 = glucagon-like peptide-1.

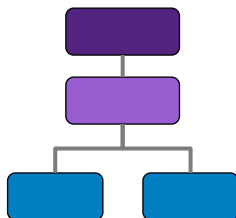
1. Nussey S, et al. Chapter 2. *The Endocrine Pancreas*. Dans : *Endocrinology: An Integrated Approach*. Oxford: BIOS Scientific Publishers; 2001. 2. Nauck M, et al. *Diabetologia*. 1986;29:46-52. 3. Aronoff SL, et al. *Diabetes Spectrum*. 2004;17:183-190.



Maladie pancréatique endocrinienne associée à la FK



**Structure
et fonction**



Physiopathologie

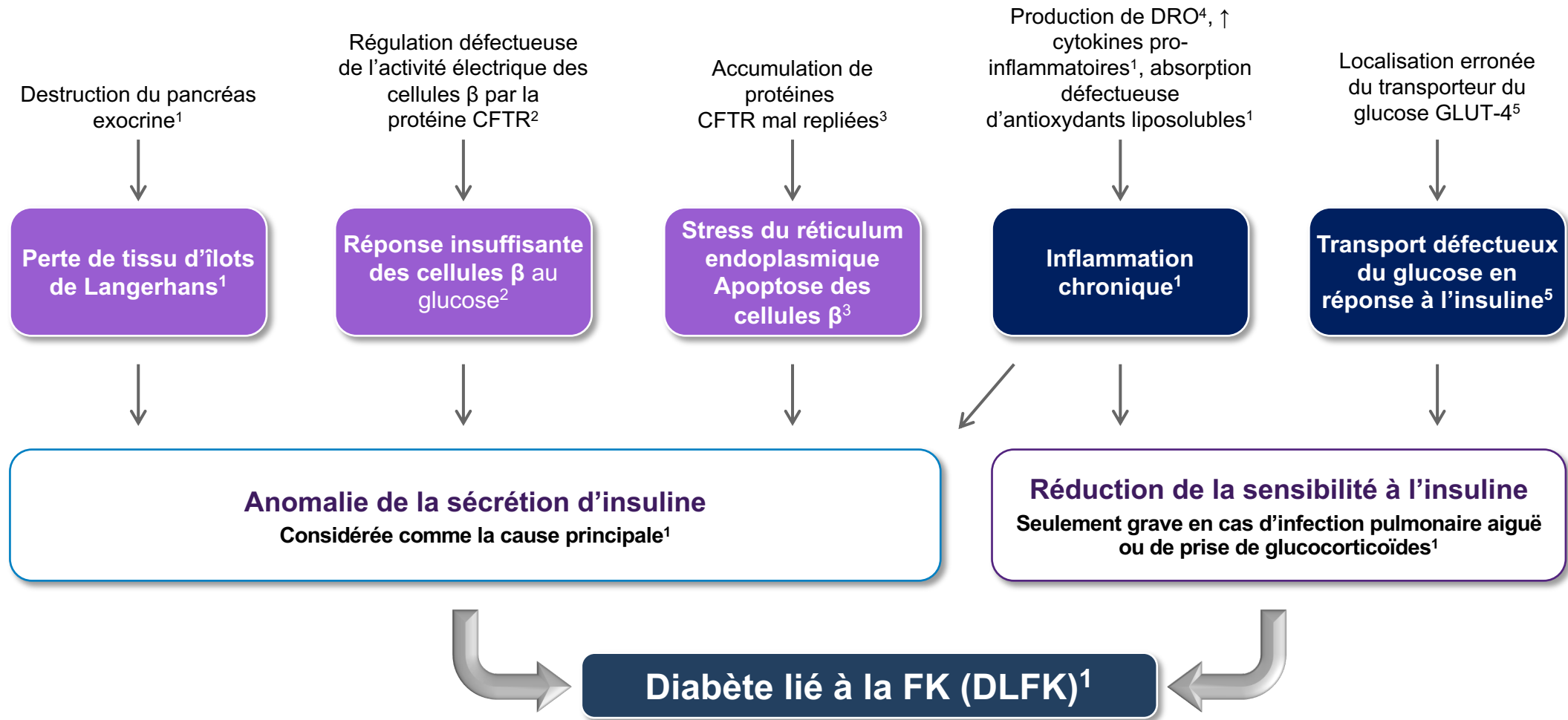


**Surveillance et
tests de
dépistage**



**Prévalence et
séquelles
cliniques**

Mécanismes possibles de la physiopathologie du pancréas endocrine dans les cas de FK



GLUT-4 = transporteur de glucose-4; ROS, DRO = dérivés réactifs de l'oxygène.

1. Barrio R. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:R131-R141. 2. Guo JH, et al. *Nat Commun.* 2014;5:4420. 3. Ali BR. *Med Hypotheses.* 2009;72:55-57.

4. Galli F, et al. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822:690-713. 5. Hardin DS, et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281:E1022-E1028.

Comparaison du DLFK avec le diabète de type 1 et le diabète de type 2



Malgré quelques caractéristiques communes avec le diabète de type 1 et le diabète de type 2, le DLFK est une entité clinique distincte.

Paramètre	DLFK	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Prévalence dans la population	35 % (de la population atteinte de FK)	0,2 %	11 %
Âge le plus fréquent de déclaration de la maladie	Entre 18 et 24 ans	Enfance, jeunes	Adultes
Poids corporel habituel	Normal à insuffisant	Normal	Obésité
Carence en insuline	Grave, mais pas totale	Presque complète	Partielle, variable
Sensibilité à l'insuline	Quelque peu diminuée	Quelque peu diminuée	Gravement diminuée
Étiologie auto-immune	Non	Oui	Non
Complications macrovasculaires	Non	Oui	Oui
Syndrome métabolique	Non	Non	Oui
Principale cause de décès	Pulmonaire	Cardiovasculaire	Cardiovasculaire

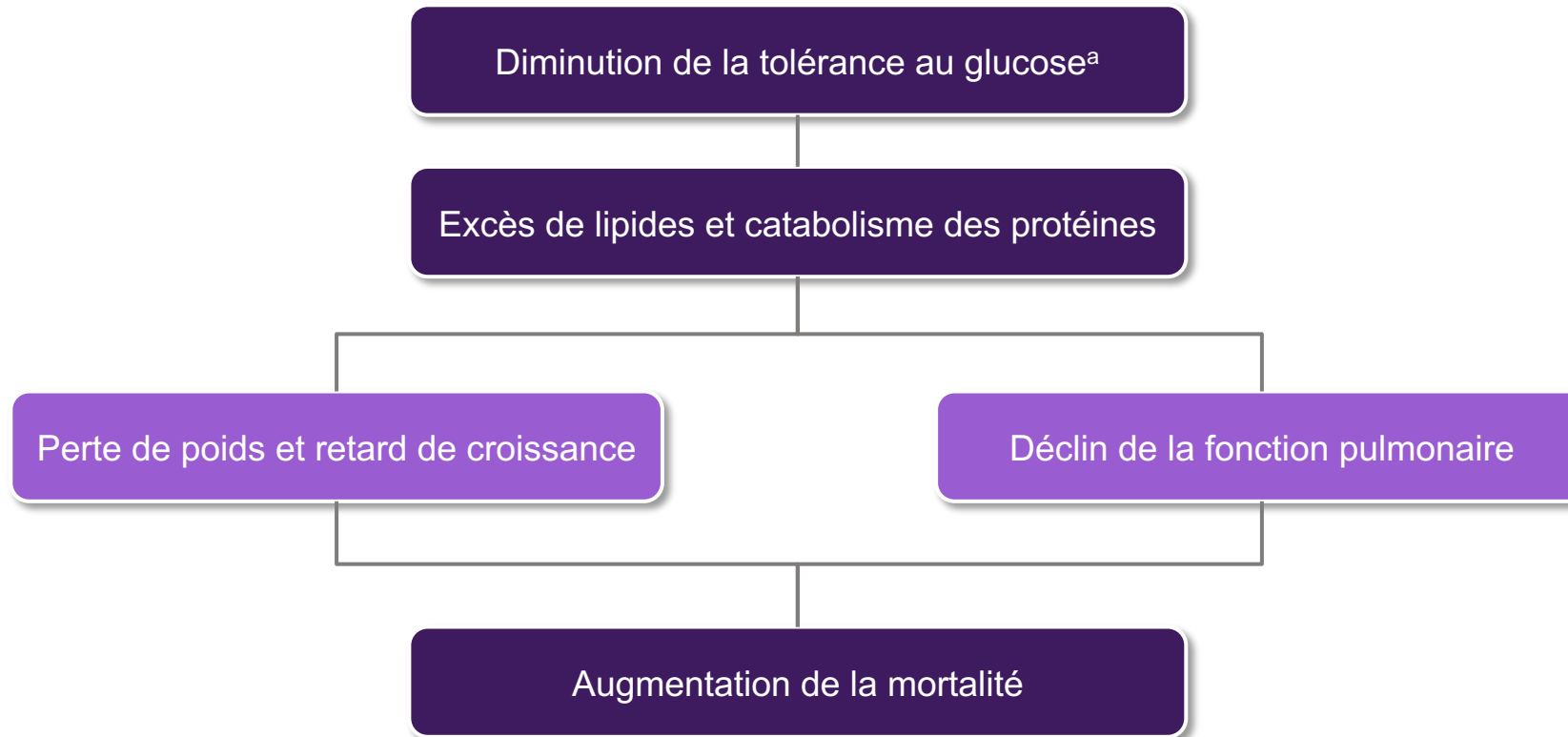
DLFK = diabète lié à la FK.

Tableau adapté avec la permission de Moran A, et al. 2018. Moran A, et al. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):64-74.

Les manifestations pancréatiques endocriniennes associées à la FK sont multifactorielles et s'inscrivent dans un continuum



Insuffisance pancréatique endocrine^{1,2}



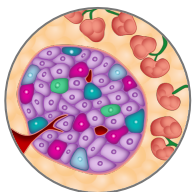
Les manifestations pancréatiques peuvent varier d'un patient à l'autre.

DLFK = diabète lié à la fibrose kystique. ^a Le DLFK fait partie d'un continuum d'anomalies de la tolérance au glucose, qui vont de la diminution de la tolérance au glucose, en passant par le DLFK sans hyperglycémie à jeun, au DLFK avec hyperglycémie à jeun².

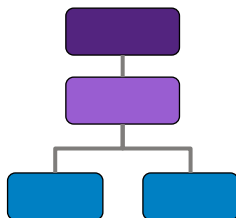
1. Moran A, et al. *Diabetes Care*. 2010;33:2697-2708. 2. Moran A, et al. *Diabetes Care*. 2010;33:2677-2683.



Maladie pancréatique endocrinienne associée à la FK



**Structure
et fonction**



Physiopathologie



**Surveillance et
tests de
dépistage**



**Prévalence et
séquelles
cliniques**

Autosurveillance de la glycémie – En cas de glycémie élevée, confirmer les mesures à l'aide d'analyses effectuées dans un laboratoire central



Test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)¹

- À l'heure actuelle, une glycémie standard à 2 heures dans le cadre d'un test d'HGPO constitue le test de dépistage recommandé du DLFK
- Quatre catégories de tolérance au glucose dans les cas de FK (selon les résultats au test d'HGPO standard) :
 1. Tolérance normale au glucose (TNG)
 2. Glycémie indéterminée (INDÉT)
 3. Intolérance au glucose (IAG)
 4. DLFK
- Une glycémie indéterminée se produit chez les patients qui présentent une glycémie normale à jeun et à 2 heures, mais obtiennent une glycémie à 1 heure > 200 mg/dL dans le cadre d'un test d'HGPO.
 - Fréquemment observée chez les enfants atteints de FK et est associée aux résultats cliniques inférieurs de la FK.

Évaluation de la glycémie à jeun¹

- Une glycémie à jeun peut être pratiquée, mais est susceptible de mener à des cas non diagnostiqués puisque près du deux tiers des patients atteints de DLFK ne présentent pas d'hyperglycémie à jeun¹.

Dosage de l'hémoglobine A_{1c} (HbA_{1c})

- Le dosage de l'HbA_{1c} comme test de dépistage du DLFK n'est pas recommandé étant donné que le taux d'HbA_{1c} est souvent faussement bas dans le cas de la FK¹.
 - Des découvertes récentes suggèrent que le dosage de l'HbA_{1c} pourrait être un test acceptable en ce qui concerne la FK grâce aux améliorations en matière de variabilité des tests commerciaux².

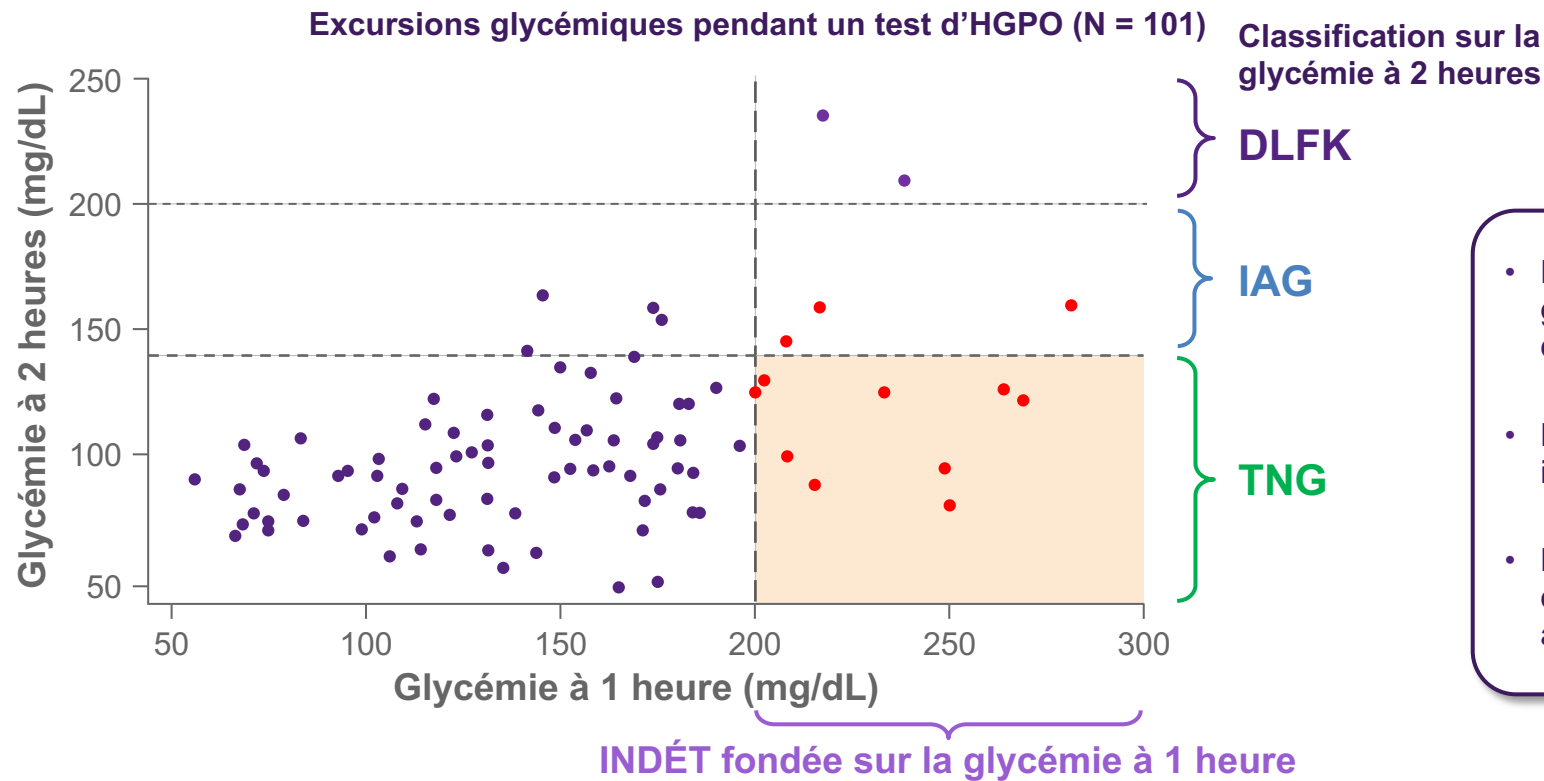
Les lignes directrices actuelles en matière de pratiques exemplaires de l'ISPAD¹, de l'ECFS³ et de la CFF/l'ADA/la PES⁴ recommandent toutes le dépistage annuel du DLFK dès l'âge de 10 ans chez tous les patients atteints de FK.

Certains centres américains pour la FK choisissent maintenant de commencer la sélection à l'âge de 6 ans¹.

ADA = American Diabetes Association; CFF = Cystic Fibrosis Foundation; DLFK = diabète lié à la fibrose kystique; ECFS = European Cystic Fibrosis Society; INDÉT : glycémie indéterminée; ISPAD = International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes; PES = Pediatric Endocrine Society; GP = glucose plasmatique.

1. Moran A, et al. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):64-74. 2. Lam GY, et al. *J Cyst Fibros*. 2019;18:e14-e15. 3. Castellani C, et al. *J Cyst Fibros*. 2018;17:153-178. 4. Moran A, et al. *Diabetes Care*. 2010;33:2697-2708.

La tolérance anormale au glucose n'est souvent pas détectée chez les patients atteints de FK présentant une glycémie normale à 2 heures dans le cadre d'un test d'HGPO



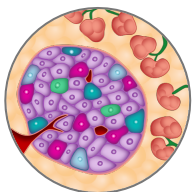
- Des élévations cliniquement importantes de la glycémie peuvent ne pas être détectées si le test d'HGPO omet l'évaluation de la glycémie à 1 heure.
- Les élévations de la glycémie à 1 heure sont inversement proportionnelles au ppVEMS prédit.
- Le traitement optimal pourrait nécessiter de mettre davantage l'accent sur la normalisation de la glycémie à 1 heure.

DLFK = diabète lié à la fibrose kystique; IAG = intolérance au glucose; INDÉT : glycémie indéterminée; TNG = tolérance normale au glucose; HGPO = hyperglycémie provoquée par voie orale; GP = glucose plasmatique; ppVEMS = pourcentage du volume expiratoire maximal par seconde prédit.

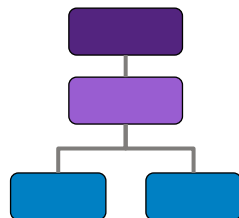
Figure adaptée et reproduite avec la permission de Brodsky J, et al. 2011. Brodsky J, et al. *Diabetes Care*. 2011;34:292-295.



Maladie pancréatique endocrinienne associée à la FK



**Structure
et fonction**



Physiopathologie



**Surveillance et
tests de
dépistage**

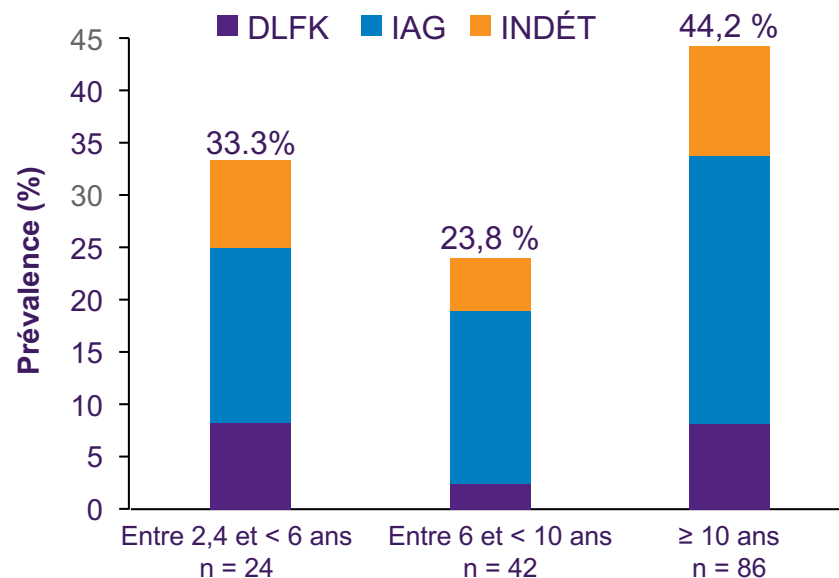


**Prévalence et
séquelles
cliniques**

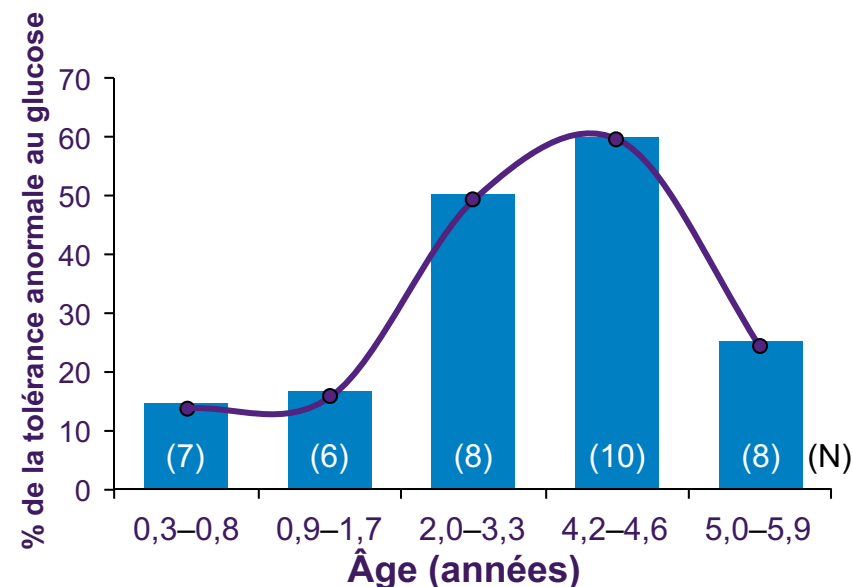
Une tolérance anormale au glucose se produit chez les jeunes enfants atteints de FK



Prévalence de la tolérance anormale au glucose chez les enfants atteints de FK, par groupe d'âge¹



Fréquence de la tolérance anormale au glucose chez les enfants atteints de FK répartis par quintiles d'âge²



- Une tolérance anormale au glucose a été décelée chez 39 % (9/23) des enfants atteints de FK (âgés de 3 mois à 6 ans) comparativement à 0/9 enfant du groupe témoin lors de la première consultation ($P = 0,03$)².
- Une tolérance anormale au glucose s'est manifestée dans tous les groupes d'âge chez les enfants atteints de FK^{1,2}.

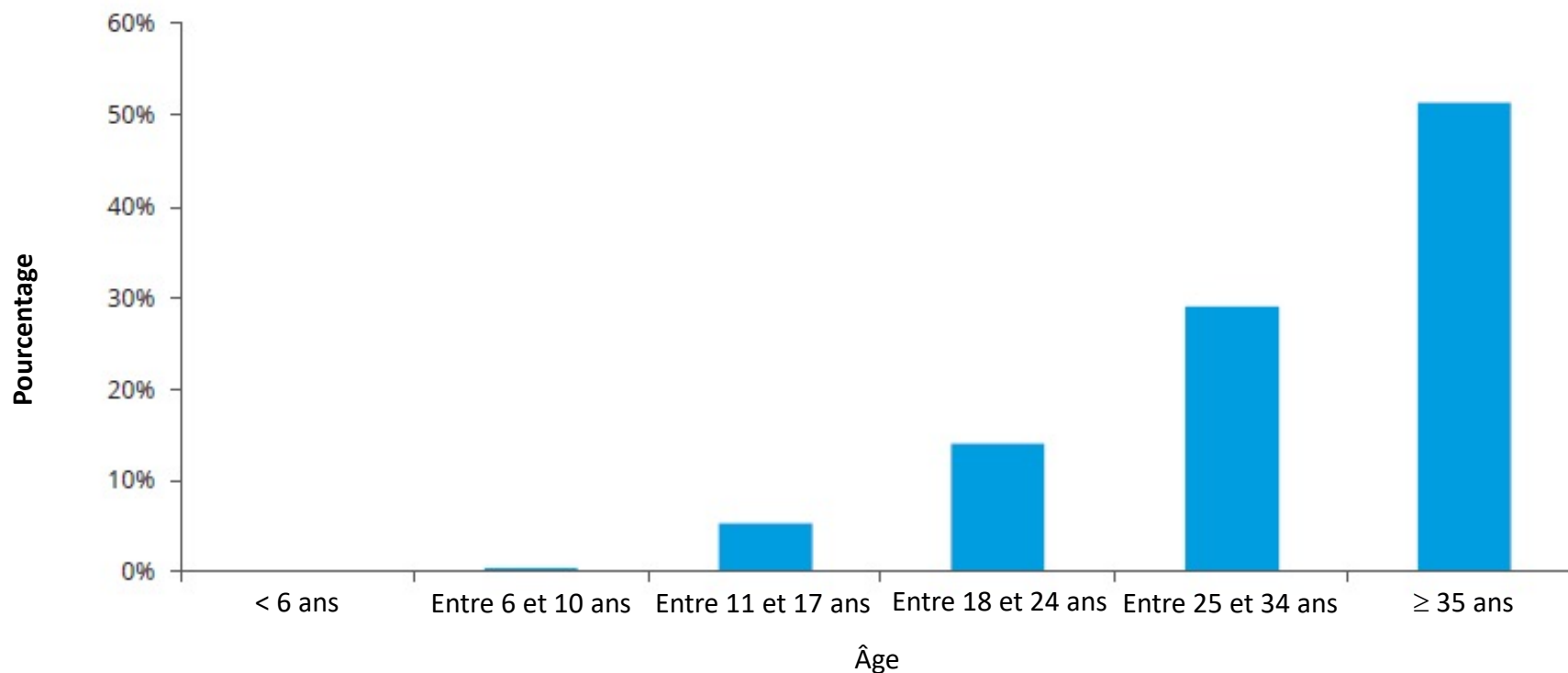
Figure de droite adaptée avec la permission de Yi Y, et al. 2016.

DLFK = diabète lié à la fibrose kystique; IAG = intolérance au glucose; INDÉT = glycémie indéterminée.

1. Mozzillo E, et al. *Diabetes Care*. 2012;35:e78. 2. Yi Y, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:974-980.

La prévalence du DLFK augmente avec l'âge au Canada

Pourcentage des personnes atteintes de FK avec DLFK par âge (N = 957), 2019



- Le DLFK a été signalé chez 957 personnes atteintes de FK (22,0 % des cas) au Canada :
 - 54 enfants (3,3 %)
 - 903 adultes (33,5 %)
- De ces personnes atteintes de DLFK :
 - 49,8 % étaient de sexe féminin
 - 23,7 % avaient reçu une greffe
 - 51,2 % avaient 35 ans ou plus

Il y a une prévalence accrue de DLFK dans la population adulte.

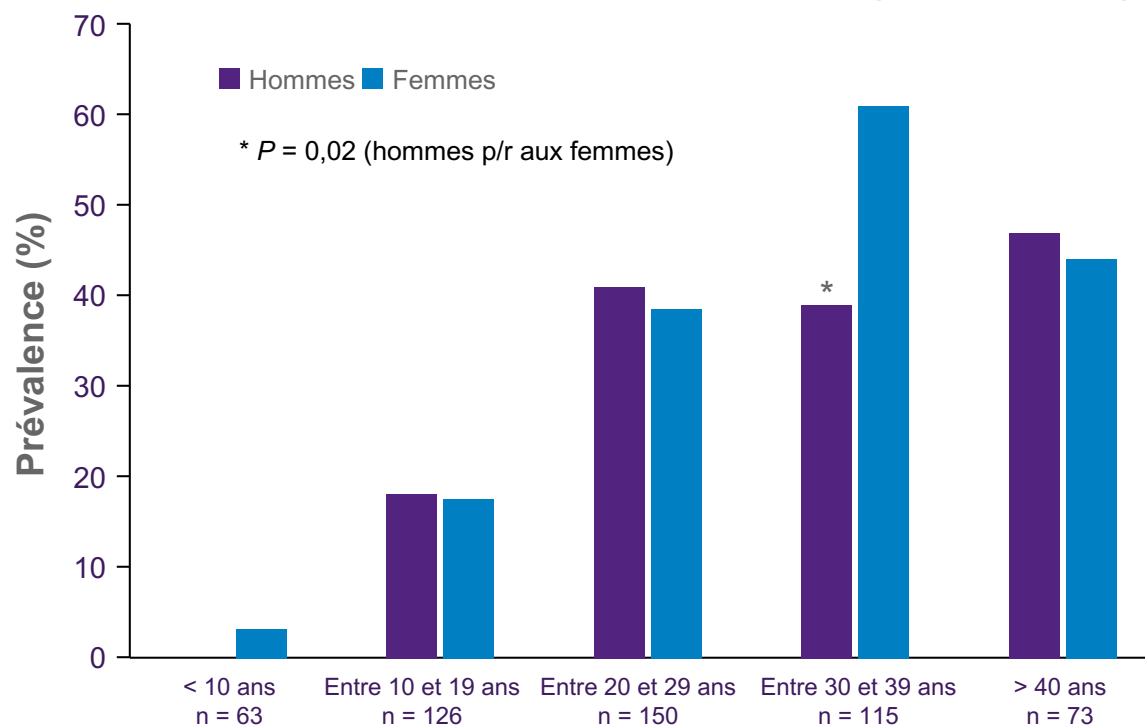
DLFK = diabète lié à la fibrose kystique. Image tirée du Registre canadien sur la fibrose kystique, Rapport annuel de 2019.

* Fibrose kystique Canada. (2020). *Registre canadien sur la fibrose kystique, Rapport annuel de 2019*. Toronto, Canada : Fibrose kystique Canada.



La prévalence du DLFK augmente avec l'âge (É.-U.)

Prévalence du DLFK par sexe et groupe d'âge¹



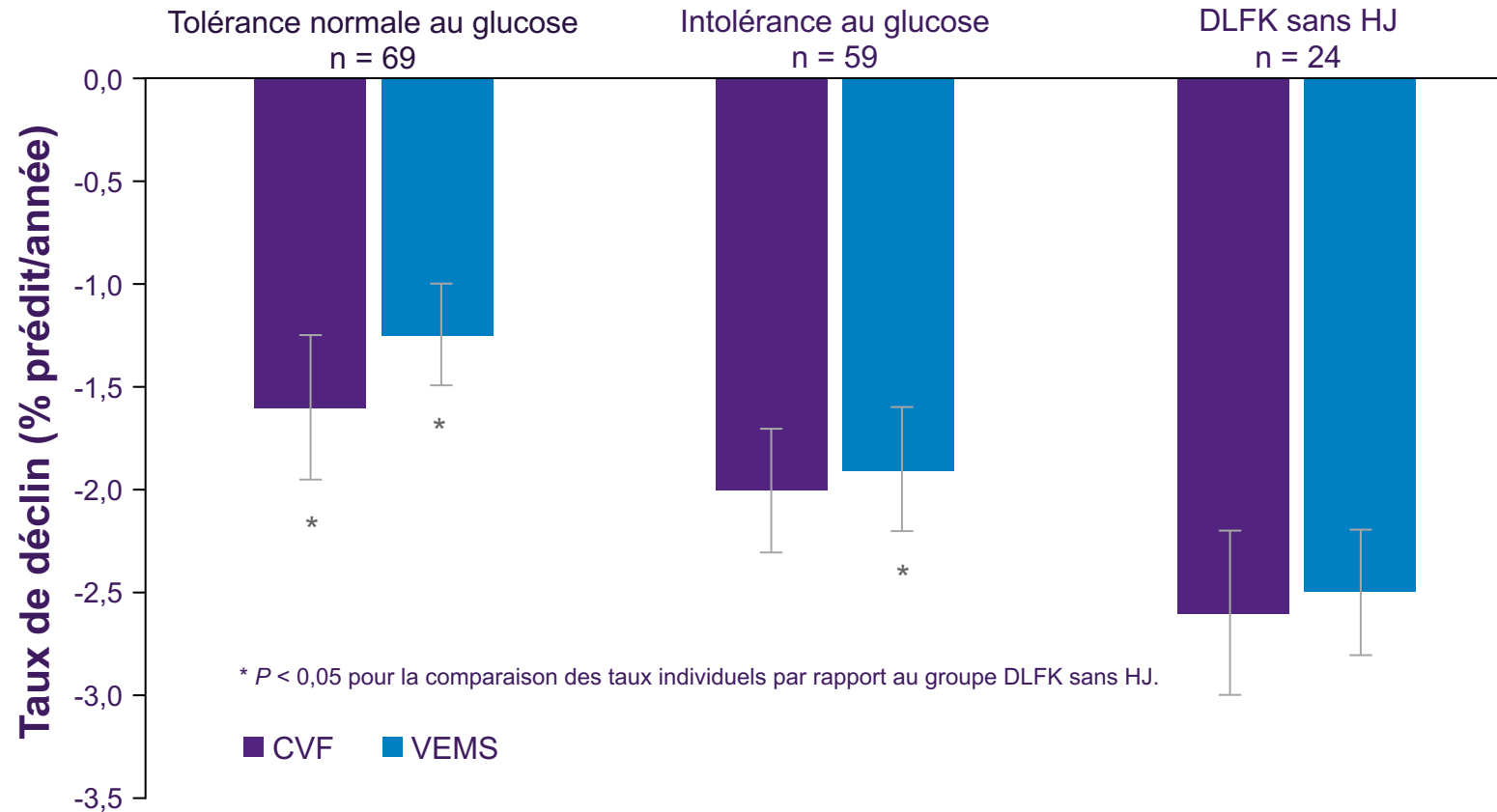
- Le DLFK survient chez environ 15 % des adolescents et 50 % des adultes atteints de FK².
- Dans l'ensemble de la population américaine, voici les estimations pour l'année 2018³ :
 - 8,2 % de la population américaine avait reçu un diagnostic de diabète
 - 0,06 % des enfants et des adolescents ≤ 20 ans avaient reçu un diagnostic de diabète

DLFK = diabète lié à la fibrose kystique. Figure adaptée avec la permission de Moran A, et al. 2009.

1. Moran A, et al. *Diabetes Care*. 2009;32:1626-1631. 2. Ode KL, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1:52-58. 3. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf> (dernière consultation : novembre 2020).

Le DLFK est associé à un déclin accéléré de la fonction pulmonaire

Taux de déclin ajustés (\pm ET) du VEMS et de la CVF par catégorie d'EHGPO^a



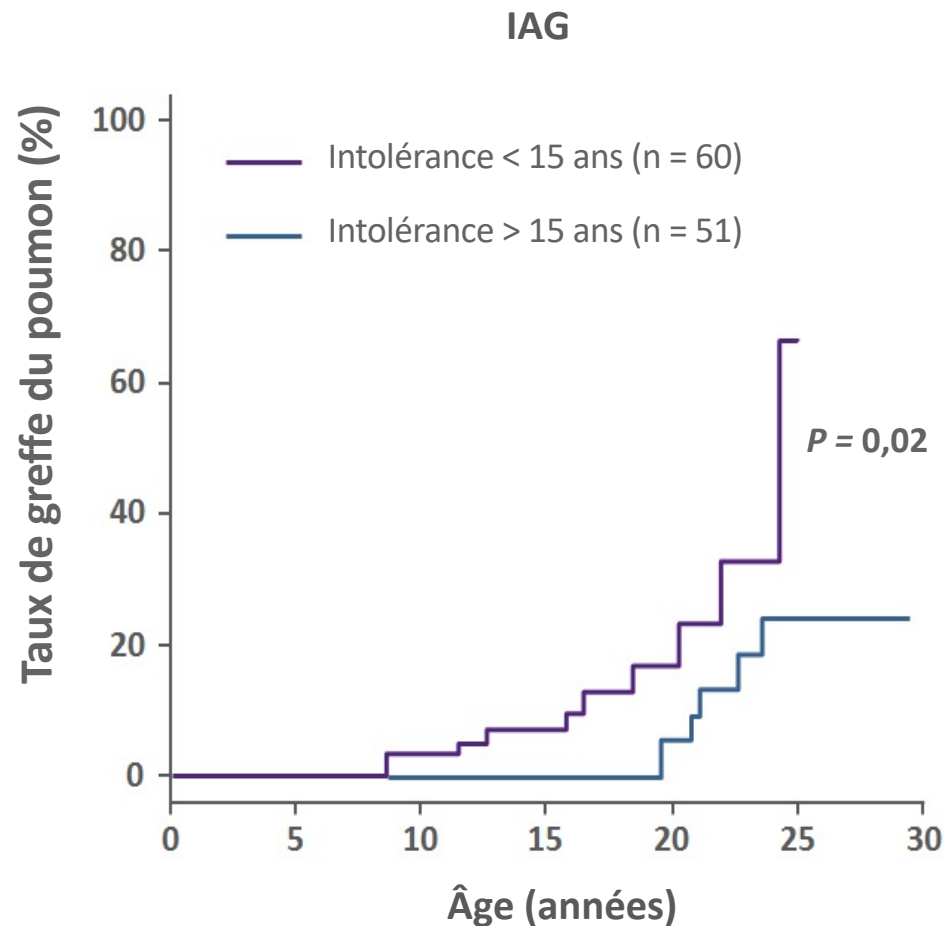
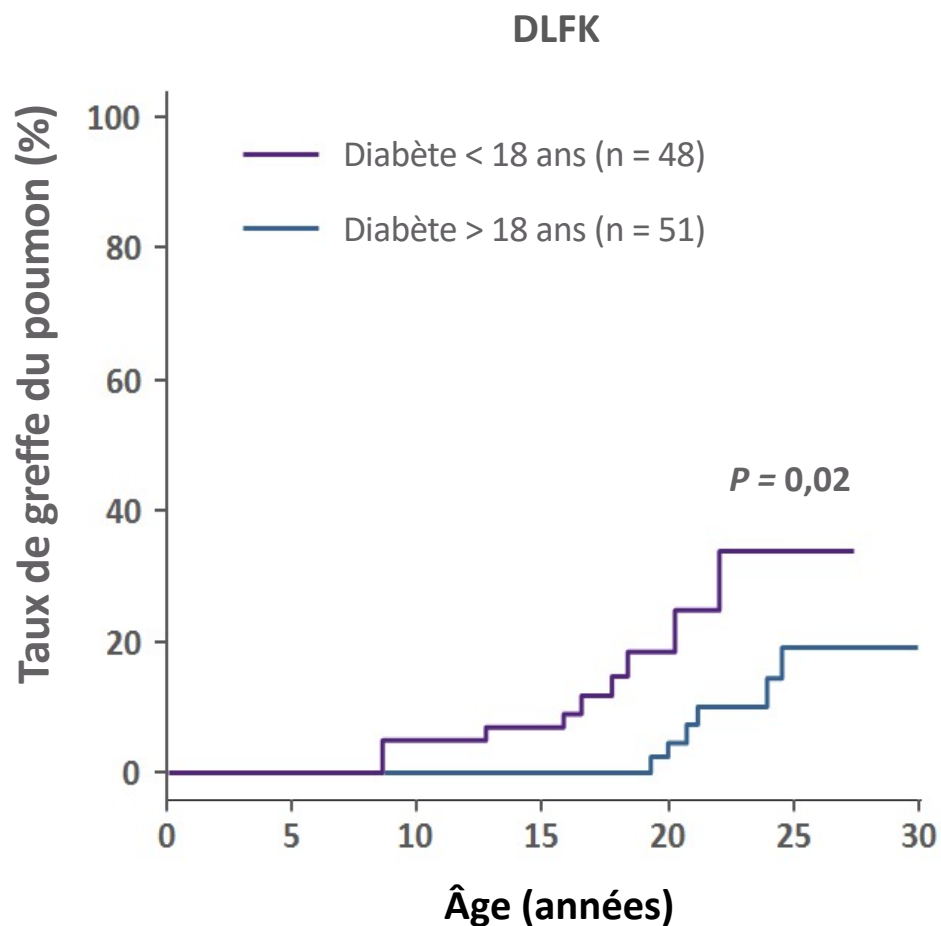
DLFK = diabète lié à la fibrose kystique; DLFK sans HJ = diabète lié à la fibrose kystique sans hyperglycémie à jeun; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde; CVF = capacité vitale forcée; EHGPO = épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale; E.-T. = erreur-type.

^a Les taux ont été ajustés pour tenir compte du sexe et de l'âge, de l'indice de masse corporelle, des données microbiologiques, de la prise de corticostéroïdes et du VEMS au départ.

Figure adaptée avec la permission de Milla CE et al. 2000. Milla CE, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(3 Pt 1):891-895.

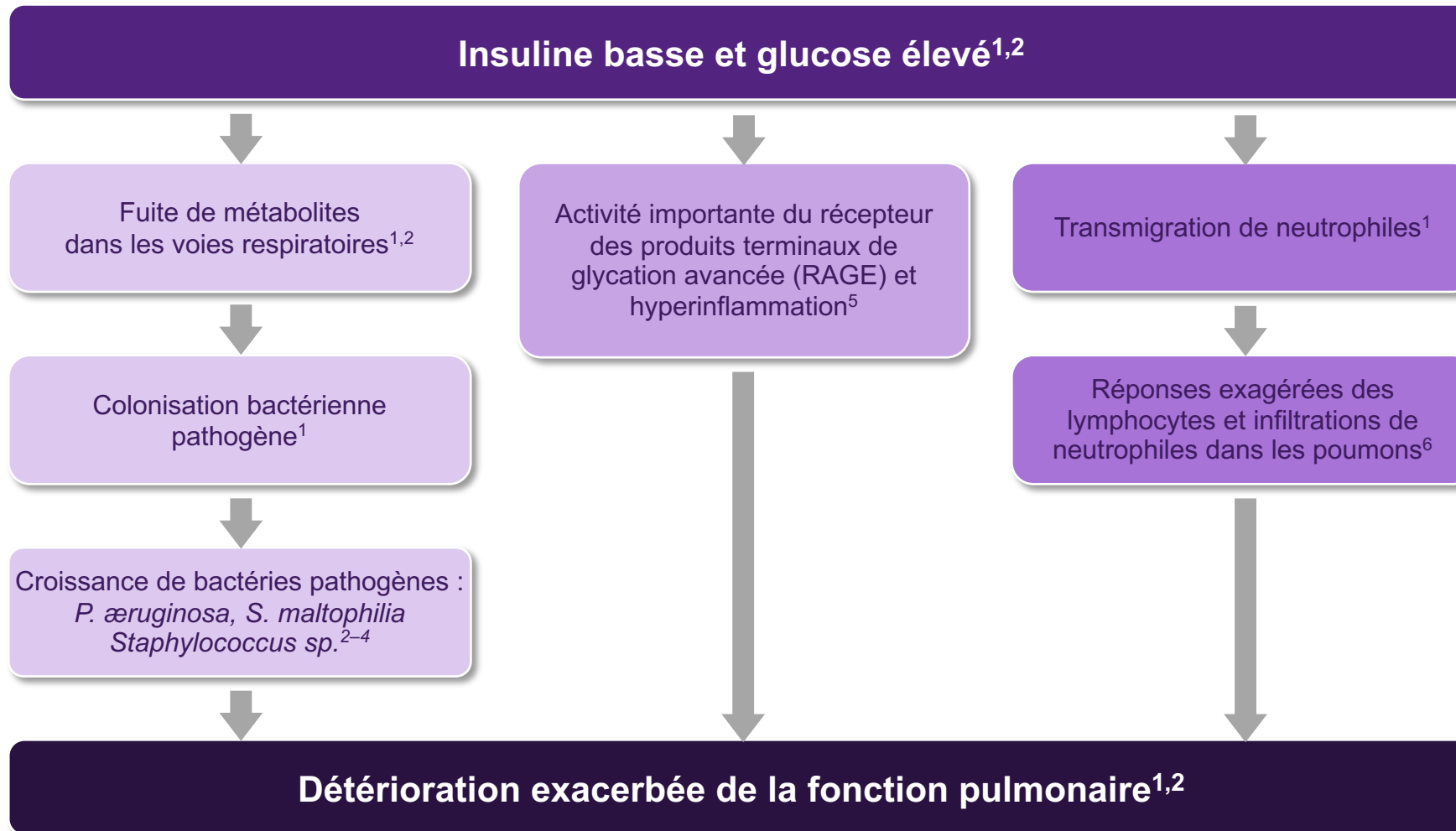


La déclaration précoce du DLFK ou de l'IAG est associée à un taux supérieur de greffes du poumon pratiquées chez des jeunes patients



DLFK = diabète lié à la fibrose kystique; HGPO = hyperglycémie provoquée par voie orale.
Bismuth E, et al. *J Pediatr.* 2008;152:540-545.

Liens possibles entre les anomalies du métabolisme du glucose et la fonction pulmonaire



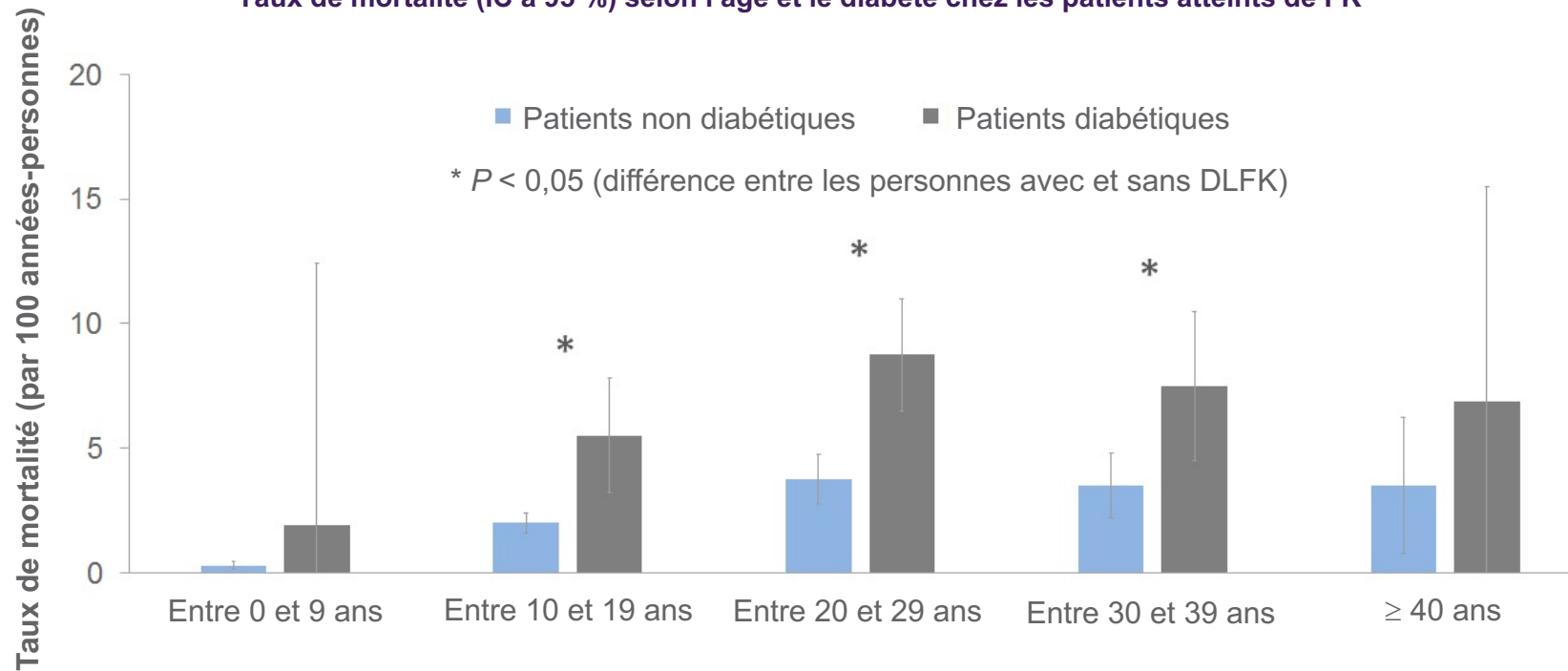
Toutes les manifestations pancréatiques de la FK ne s'inscrivent pas dans le continuum de la maladie; les manifestations cliniques peuvent varier d'une personne à l'autre.

1. Molina SA, et al. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(S41):246. Résumé 150. 2. Hameed S, et al. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27:525-533. 3. Fothergill, J. L. et coll. *J Cyst Fibros.* 2015;14(Suppl 1):S53. Résumé ePS06.1. 4. Garnett JP, et al. *PLoS One.* 2013;8:e76283. 5. Mulrennan S, et al. *Sci Rep.* 2015;5:8931. 6. Ziai S, et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105:22-29.

Le DLFK est associé à un taux de mortalité supérieur chez les patients atteints de FK



Taux de mortalité (IC à 95 %) selon l'âge et le diabète chez les patients atteints de FK¹



Taux de mortalité par personne et par 100 années-personnes pour les adultes de 20 ans et plus (selon le statut à l'égard du DLFK)²

	Patients (n)	Années-personnes	Décès (n)	Taux de mortalité par personne (%)	Valeur P	Taux de mortalité par 100 années-personnes (IC à 95 %)	Valeur P
Sans DLFK (tous)	241	831	9	4	0,0001	1,0 (de 0,4 à 2)	0,001
DLFK (tous)	221	809	30	14		4,8 (de 3 à 8)	

DLFK = diabète lié à la fibrose kystique; IC = intervalle de confiance. Figure adaptée avec la permission de Chamnan P, et al. 2010.

1. Chamnan P, et al. *Diabetes Care*. 2010;33:311-316. 2. Lewis C, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:194-200.

Ensemble, le DAFK et l'hyperglycémie à jeun sont associés à des complications microvasculaires

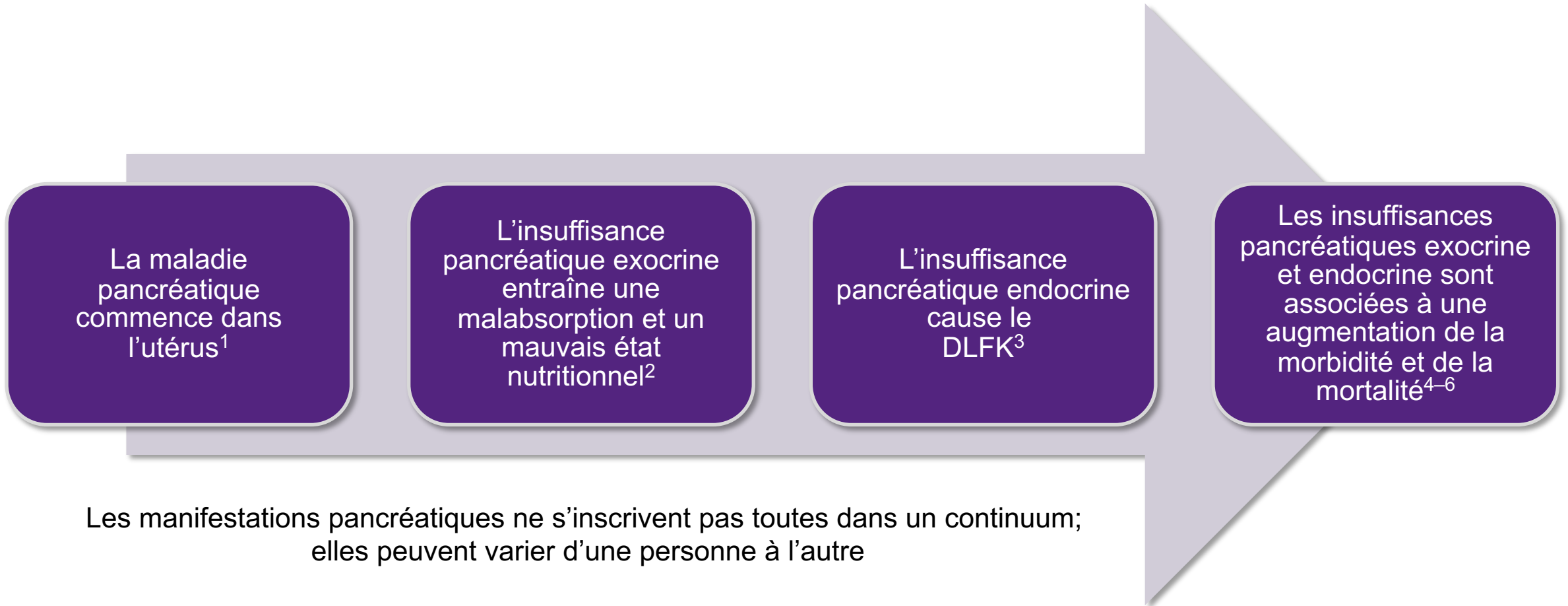


	Durée du diabète (années)			
	< 5	5–10	> 10	Tous
Sans hyperglycémie à jeun				
% présentant une ↑ du U _{alb:cr} (n testé)	0 (36)	0 (23)	0 (20)	0 (79)
% atteint de rétinopathie (n testé)	0 (23)	0 (18)	0 (16)	0 (57)
Avec hyperglycémie à jeun				
% présentant une ↑ du U _{alb:cr} (n testé)	0 (22)	4 (25)	14 (36) ^a	7 (83) ^a
% atteint de rétinopathie (n testé)	0 (20)	0 (28)	16 (37) ^a	7 (84) ^a

U_{alb:cr} = ratio albumine/créatinine annuel dans l'urine aléatoire; ^a P < 0,05 (hyperglycémie à jeun p/r à non à jeun); microalbuminurie = 30–299 µg/mg de créatinine.

- Les complications microvasculaires sont courantes chez les personnes qui sont atteintes du diabète de type 1 ou du diabète de type 2. Elles représentent une source importante de morbidité et de mortalité.
- Un pourcentage significatif de patients atteints de DLFK avec hyperglycémie à jeun ont présenté des signes de complications microvasculaires, comparativement aux patients qui ne présentaient pas d'hyperglycémie à jeun.

Résumé



DLFK = diabète lié à la fibrose kystique.

1. Imrie JR, et al. *Am J Pathol.* 1979;95:697-708. 2. De Lisle RC, et al. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3:a009753,. 3. Barrio R. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:R131-R141. 4. Davis PB, et al. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38:204-209. 5. Moran A, et al. *Diabetes Care.* 2010;33:2697-2708. 6. Moran A, et al. *Diabetes Care.* 2010;33:2677-2683.