



Une production du

BiESP

BUREAU D'INFORMATION
ET D'ÉTUDES EN SANTÉ
DES POPULATIONS

Errance diagnostique et fibrose kystique : portrait de la situation au Québec

Errance diagnostique et fibrose kystique portrait de la situation au Québec

Bureau d'information et d'études en santé des populations

Juin 2017

AUTEURS

Ingeborg Blancquaert
Vice-présidence aux affaires scientifiques

Denis Hamel
Éric Pelletier
Bureau d'information et d'études en santé des populations

AVEC LA COLLABORATION DE

Jean Rousseau
Vice-présidence aux affaires scientifiques
Institut national de santé publique du Québec

Anne-Marie Laberge
Professeur adjoint de clinique, Département de pédiatrie, Université de Montréal
Médecin généticien, Service de génétique médicale, CHU Sainte-Justine

Héla Makni
Vice-présidence aux affaires scientifiques
Institut national de santé publique du Québec

Patrick Daigneault
Pneumologue pédiatre – Chercheur clinicien
Professeur agrégé de clinique
Chef du service de pneumologie pédiatrique
Directeur de la clinique de fibrose kystique, Centre Mère-Enfant Soleil du CHU de Québec,
Faculté de Médecine – Université Laval

MISE EN PAGE

Sylvie Muller
Bureau d'information et d'études en santé des populations

REMERCIEMENTS

Cette étude a été réalisée grâce au soutien financier de la Direction générale de santé publique du ministère de la Santé et des Services sociaux

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 2^e trimestre 2017
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-550-78616-0 (PDF)
© Gouvernement du Québec (2017)

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier :

- Jean Rousseau pour avoir jeté les bases du projet en collaboration avec le ministère de la Santé et des Services sociaux et en avoir assumé la responsabilité jusqu'au dépôt du protocole auprès du Comité d'éthique à la recherche.
- Jean Rousseau, Héla Makni et Anne-Marie Laberge pour la rédaction du protocole de cette étude.
- Les directeurs des services professionnels et les directeurs des cliniques de FK pour avoir donné leur accord et leur support à la réalisation de ce projet.
- France Éthier, Mireille Lemieux et Marilyn Richard-Guay, archivistes médicales, pour la collecte des données auprès des sept cliniques spécialisées en fibrose kystique ainsi que leurs nombreux efforts pour uniformiser la collecte et obtenir des données de qualité.
- Les archivistes et les infirmières des cliniques de fibrose kystique de chacun des centres concernés pour leur soutien aux archivistes de l'INSPQ et à l'identification des cas potentiels à l'étude.
- Anne-Marie Laberge et Patrick Daigneault pour avoir fait office d'experts cliniques et scientifiques tout au long de la réalisation du projet.
- Mélanie Tessier et Louis Rochette (INSPQ) pour la création de l'outil de collecte de données ainsi que l'analyse préliminaire des données.
- Anne-Marie Laberge, Héla Makni, Patrick Daigneault et Guy Roy pour leur lecture critique du rapport et leurs commentaires avisés ayant servis à l'amélioration de celui-ci.

Table des matières

Liste des tableaux	VII
Liste des tableaux des annexes	IX
Liste des figures	XI
Liste des figures des annexes	XV
Glossaire	XVII
Liste des sigles et acronymes	XXIII
Faits saillants	1
Résumé	3
1 Introduction	7
1.1 Problématique et contexte	7
1.2 Mandat	8
1.3 Objectifs.....	9
1.4 Étapes préliminaires et réalignement du projet	9
2 Méthodologie	11
2.1 Plan d'étude et population.....	11
2.2 Collecte des données	12
2.2.1 Issues d'intérêt.....	12
2.2.2 Source et processus de collecte des données	13
2.2.3 Outils d'extraction des données	14
2.3 Analyse.....	15
2.3.1 Transformation des variables.....	15
2.3.2 Analyses descriptives	16
2.3.3 Analyses multivariées.....	17
3 Principales caractéristiques de la population à l'étude	19
3.1 Population éligible et population à l'étude	19
3.2 Enjeux liés à la distinction entre FK classique et atypique	20
3.2.1 Spectre de la maladie	21
3.2.2 Évolution des connaissances, de la nomenclature et des systèmes de classification	22
3.2.3 Génotypes répertoriés dans la population à l'étude	23
3.2.4 Algorithme de classification.....	25
3.3 Résultats de la classification et caractéristiques générales.....	27
4 Errance diagnostique et thérapeutique	31
4.1 Signes d'appel et sous-groupes d'intérêt	31
4.2 Définition des délais diagnostiques et thérapeutiques.....	33
4.3 Âge à la prise en charge spécialisée	35
4.4 Âge au diagnostic	37
4.5 Âge à l'apparition des symptômes	39
4.6 Caractéristiques du principal sous-groupe d'intérêt.....	40
5 État clinique lors de la prise en charge spécialisée	45
5.1 Signes et symptômes	45
5.2 Paramètres staturo-pondéraux.....	47

5.2.1	Poids, taille et IMC standardisés pour l'âge et le sexe.....	48
5.2.2	Analyses bivariées et multivariées	52
5.3	Autres paramètres nutritionnels.....	54
5.3.1	Élastase fécale	54
5.3.2	Vitamine D	55
5.3.3	Vitamine E	56
5.4	Infections des voies respiratoires	58
5.5	Atteinte pulmonaire.....	60
5.6	Atteinte hépato-biliaire.....	61
6	Évolution de l'état clinique au cours du suivi.....	65
6.1	Paramètres staturo-pondéraux après 2 ans de suivi.....	65
6.2	Évolution des paramètres staturo-pondéraux	68
6.3	Autres paramètres nutritionnels.....	72
6.3.1	Insuffisance pancréatique	73
6.3.2	Vitamine D	76
6.3.3	Vitamine E	78
6.4	Infections des voies respiratoires	78
6.4.1	Cultures des voies respiratoires.....	78
6.4.2	Ajout au traitement d'azithromycine	81
6.5	Atteinte pulmonaire.....	81
6.5.1	Spirométrie.....	81
6.5.2	Ajout au traitement de corticoïdes inhalés ou de mucolytiques.....	82
6.6	Atteinte hépato-biliaire.....	83
6.6.1	Dosages de la bilirubine et de l'alanine aminotransférase	83
6.6.2	Échographie abdominale	84
6.6.3	Ajout au traitement d'ursodiol.....	86
7	Utilisation des services de santé.....	87
7.1	Hospitalisations en cours de suivi	88
7.1.1	Fréquence et durée d'hospitalisation	88
7.1.2	Comparaison avec la population générale	90
7.2	Recours à l'antibiothérapie par voie intraveineuse.....	92
7.3	Motifs d'hospitalisation.....	93
7.4	Hospitalisations en lien avec la fibrose kystique	95
7.5	Hospitalisations excluant le bilan diagnostique.....	97
8	Discussion.....	101
8.1	Principaux constats	101
8.1.1	Principaux constats pour l'errance diagnostique	102
8.1.2	Principaux constats concernant l'état clinique et son évolution	105
8.1.3	Considérations liées aux analyses par sous-groupes	109
8.2	Limites de l'étude.....	110
8.2.1	Contraintes liées à la réalisation de l'étude	110
8.2.2	Effets de l'algorithme de classification	112
8.2.3	Contraintes liées à la problématique	114
8.3	Conclusion	116

Références	119
Annexe 1 Questionnaire	121
Annexe 2 Classification des mutations.....	137
Annexe 3 Compléments d’information concernant l’errance diagnostique pour les groupes d’enfants avec FK classique et CFTR-RD	141
Annexe 4 Compléments d’information concernant l’état clinique lors du bilan initial	145
Annexe 5 Compléments d’information concernant l’évolution de l’état clinique.....	153
Annexe 6 Complément de la figure 24	161
Annexe 7 Compléments d’information concernant l’utilisation des services	165
Annexe 8 Répartition des enfants montrant des signes potentiels de sévérité de la maladie	169

Liste des tableaux

Tableau 1	Population évaluée pour éligibilité et population à l'étude	20
Tableau 2	Caractéristiques principales des enfants avec FK classique	29
Tableau 3	Signes d'appel ayant motivé le bilan diagnostique pour la fibrose kystique (n = 157)	32
Tableau 4	Âge à la prise en charge spécialisée	35
Tableau 5	Âge à la prise en charge spécialisée pour les enfants avec FK classique (n = 142), selon leur statut pancréatique	36
Tableau 6	Âge au diagnostic et délai thérapeutique pour le groupe d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces	37
Tableau 7	Délai diagnostique pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces	40
Tableau 8	Manifestations digestives et respiratoires recensées lors de la prise en charge spécialisée.....	46
Tableau 9	Manifestations digestives et/ou respiratoires recensées lors de la prise en charge spécialisée chez les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces	46
Tableau 10	Paramètres staturo-pondéraux lors du bilan initial pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces (n = 100).....	48
Tableau 11	Retard statural lors du bilan initial selon le statut pancréatique pour le groupe avec FK classique sans signes d'appel précoces.....	52
Tableau 12	Retard pondéral lors du bilan initial selon le génotype pour le groupe avec FK classique sans signes d'appel précoces	52
Tableau 13	Analyses multivariées réalisées pour le groupe avec FK classique sans signes d'appel précoces lors du bilan initial explorant l'effet du sexe, de la prématurité, de l'âge à la prise en charge et du statut pancréatique ou du génotype sur l'existence d'un retard statural ou pondéral (n = 100).....	53
Tableau 14	Nombre et proportion d'enfants avec des taux de bilirubine ou d'ALT élevés lors du bilan initial parmi les enfants avec FK classique et avec FK classique sans signes d'appel précoces	62
Tableau 15	Résultats des échographies abdominales réalisées lors du bilan initial	63
Tableau 16	Paramètres staturo-pondéraux après deux ans de suivi pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102)	66
Tableau 17	Différences de z-scores de poids, taille et IMC entre la fin du suivi et le bilan initial pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102)	69
Tableau 18	Nombre d'enfants avec des profils de prescription des enzymes pancréatiques à la hausse ou avec des prescriptions à doses élevées.....	74
Tableau 19	Présence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans les cultures des voies respiratoires	79
Tableau 20	Nombre et proportion d'enfants avec des taux de bilirubine ou d'ALT élevés à au moins une reprise au cours de toute la période d'observation parmi les enfants avec FK classique et avec FK classique sans signes d'appel précoces	84

Tableau 21	Nombre d'enfants chez qui des anomalies ont été observées au moins une fois aux échographies abdominales réalisées au cours des deux années de suivi	84
Tableau 22	Nombres moyens d'hospitalisations et de jours d'hospitalisation en 2 ans de suivi	89
Tableau 23	Taux annuels d'hospitalisation pour 1000 enfants d'âge comparable	91
Tableau 24	Moyennes et nombres médians de jours d'hospitalisation par séjour hospitalier pour des enfants d'âge comparable	91
Tableau 25	Prescriptions d'antibiotiques par voie intraveineuse en cours d'hospitalisation.....	92
Tableau 26	Nombre total d'hospitalisations et raisons motivant ces hospitalisations	94
Tableau 27	Nombres moyens d'hospitalisations et de jours d'hospitalisation en 2 ans de suivi, et proportion des hospitalisations avec antibiothérapie i.v., après exclusion des hospitalisations sans lien avec la FK	95
Tableau 28	Nombre total d'hospitalisations et raisons motivant ces hospitalisations, à l'exclusion des hospitalisations sans lien avec la FK	97
Tableau 29	Nombres moyens d'hospitalisations et de jours d'hospitalisation en 2 ans de suivi, et proportion des hospitalisations avec antibiothérapie i.v., après exclusion des hospitalisations sans lien avec la FK et des hospitalisations pour bilan diagnostique	97
Tableau 30	Nombre total d'hospitalisations et raisons motivant ces hospitalisations, à l'exclusion des hospitalisations sans lien avec la FK et des hospitalisations pour bilan diagnostique.....	99
Tableau 31	Délais thérapeutiques selon deux définitions de l'âge à la prise en charge spécialisée (en jours)	104
Tableau 32	Âge à la prise en charge spécialisée pour le groupe d'enfants avec FK classique selon l'algorithme de classification décrit précédemment et selon deux classifications alternatives	114

Liste des tableaux des annexes

Tableau 1A	Classification des mutations répertoriées dans la population à l'étude selon les connaissances actuelles sur leurs conséquences cliniques potentielles.....	139
Tableau 2A	Âge au diagnostic et à la prise en charge spécialisée pour les enfants avec FK classique	144
Tableau 3A	Âge au diagnostic et à la prise en charge spécialisée pour les enfants avec CFTR-RD.....	144
Tableau 4A	Délai diagnostique pour les enfants avec FK classique	144
Tableau 5A	Délai diagnostique pour les enfants avec CFTR-RD	144
Tableau 6A	Paramètres staturo-pondéraux lors du bilan initial.....	147
Tableau 7A	Paramètres staturo-pondéraux lors du bilan initial, après exclusion des prématurés de petit poids de naissance	147
Tableau 8A	Retard staturo-pondéral après deux ans de suivi, avant et après exclusion des enfants prématurés de petit poids de naissance	148
Tableau 9A	Analyses multivariées réalisées pour le groupe avec FK classique sans signes d'appel précoces lors du bilan initial explorant l'effet de l'âge à la prise en charge et du génotype sur l'existence d'un retard pondéral (n = 100)	150
Tableau 10A	Retard statural lors du bilan initial selon le statut pancréatique pour le groupe avec FK classique	151
Tableau 11A	Retard pondéral lors du bilan initial selon le génotype pour le groupe avec FK classique	151
Tableau 12A	Analyses multivariées réalisées pour le groupe avec FK classique explorant l'effet du sexe, de la prématurité, de l'âge à la prise en charge et du statut pancréatique ou du génotype sur l'existence d'un retard statural ou pondéral lors du bilan initial (n = 138)	152
Tableau 13A	Paramètres staturo-pondéraux après deux ans de suivi.....	155
Tableau 14A	Paramètres staturo-pondéraux après deux ans de suivi, après exclusion des prématurés de petit poids de naissance	155
Tableau 15A	Retard staturo-pondéral après deux ans de suivi, avant et après exclusion des enfants prématurés de petit poids de naissance	156
Tableau 16A	Différences de z-scores de poids, taille et IMC entre la fin du suivi et le bilan initial pour les enfants avec FK classique et avec CFTR-RD	159
Tableau 17A	Médiane des z-scores (taille et poids), lors du bilan initial et après 2 ans de suivi, pour les enfants avec une FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102)	163
Tableau 18A	Médiane des z-scores pour la taille, lors du bilan initial et après 2 ans de suivi, pour les enfants avec une FK classique sans signes d'appel précoces avec retard au bilan initial (z-score < -2) (n = 30)	163
Tableau 19A	Médiane des z-scores pour le poids, lors du bilan initial et après 2 ans de suivi, pour les enfants avec une FK classique sans signes d'appel précoces avec retard au bilan initial (z-score < -2) (n = 34)	163
Tableau 20A	Taux annuels d'hospitalisation pour 1000 enfants d'âge comparable.....	167

Tableau 21A	Moyennes et nombres médians de jours d'hospitalisation par séjour hospitalier pour des enfants d'âge comparable	167
Tableau 22A	Répartition par groupe d'âges des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces selon différents sous-groupes potentiels de sévérité de la maladie	171

Liste des figures

Figure 1	Algorithme de classification en FK classique versus CFTR-RD	27
Figure 2	Résultats du processus de classification en FK classique versus CFTR-RD	28
Figure 3	Répartition de la population à l'étude en fonction du type de FK et de la présence ou de l'absence de signes d'appel précoces	33
Figure 4	Ligne du temps et démarche diagnostique et thérapeutique.....	33
Figure 5	Délais diagnostiques et thérapeutiques.....	34
Figure 6	Âge à la prise en charge spécialisée pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102).....	36
Figure 7	Distribution du délai entre l'âge au diagnostic et l'âge à la prise en charge spécialisée chez les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces.....	38
Figure 8	Répartition des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces selon l'âge à la prise en charge spécialisée (n = 102)	41
Figure 9	Principales caractéristiques phénotypiques et génotypiques des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces selon les groupes d'âge à la prise en charge spécialisée	42
Figure 10	Résultats des analyses génotypiques pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces selon l'âge à la prise en charge spécialisée (n = 102).....	43
Figure 11	Manifestations digestives et respiratoires recensées chez les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces selon l'âge à la prise en charge spécialisée (n = 102)	47
Figure 12	Distribution des paramètres staturo-pondéraux lors du bilan initial pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces (n = 100).....	50
Figure 13	Médianes des z-scores de poids et de taille obtenues lors du bilan initial pour chaque groupe d'âge à la prise en charge des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces (n = 100).....	51
Figure 14	Dosage de l'élastase fécale lors du bilan initial pour les enfants avec FK classique (n = 106) et pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces (n = 77)	55
Figure 15	Dosage de la vitamine D lors du bilan initial pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces en fonction des groupes d'âge à la prise en charge spécialisée (n = 82)	56
Figure 16	Dosage de la vitamine E lors du bilan initial pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces en fonction des groupes d'âge à la prise en charge spécialisée (n = 88)	57
Figure 17	Proportion d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces ayant des valeurs sériques normales ou abaissées de vitamine E lors du bilan initial en fonction de l'âge et des seuils propres à chaque laboratoire, selon le groupe d'âge à la prise en charge spécialisée (n = 88).....	58
Figure 18	Résultat des cultures des voies respiratoires prélevées lors du bilan initial pour les enfants avec FK classique (n = 126) et avec FK classique sans signes d'appel précoces (n = 93)	59

Figure 19	Résultats des échographies abdominales réalisées lors du bilan initial chez les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, par groupes d'âge à la prise en charge spécialisée (n = 69).....	64
Figure 20	Distribution des paramètres staturo-pondéraux après 2 ans de suivi pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces (n = 100).....	67
Figure 21	Médianes des z-scores de poids et de taille obtenues après 2 ans de suivi pour chaque groupe d'âge à la prise en charge des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102).....	68
Figure 22	Proportion d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces de chaque groupe d'âge à la prise en charge avec une évolution staturo-pondérale positive versus négative, basée sur les différences de z-scores de poids, taille et IMC entre la fin du suivi et le bilan initial.....	70
Figure 23	Nombre d'enfants avec différences de z-scores positives et négatives entre la fin du suivi et le bilan initial pour les enfants présentant un retard (z-scores < -2) statural ou pondéral au bilan initial (n = 102).....	71
Figure 24	Médianes des différences de z-scores obtenues pour chaque groupe d'âge à la prise en charge des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces.....	72
Figure 25	Proportion d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces chez qui la prescription d'enzymes pancréatiques présente une tendance à la hausse ou à la baisse, selon le groupe d'âge à la prise en charge spécialisée (n = 84).....	75
Figure 26	Proportion d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces chez qui la prescription d'enzymes pancréatiques présente une tendance à la hausse ou dépasse le seuil de 10 000 U de lipase/kg/jour, selon le groupe d'âge à la prise en charge spécialisée (n = 84).....	76
Figure 27	Répartition du nombre d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, selon les résultats obtenus aux dosages de la vitamine D, lors du bilan initial et en cours de suivi pour les enfants avec absence de dosage ou résultat initial normal.....	77
Figure 28	Répartition du nombre d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces selon les résultats obtenus aux dosages de la vitamine E, lors du bilan initial et en cours de suivi pour les enfants avec absence de dosage ou résultat initial normal.....	78
Figure 29	Proportion d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces qui ont eu des cultures des voies respiratoires positives pour le <i>Pseudomonas aeruginosa</i> lors du bilan initial et au cours du suivi, selon le groupe d'âge à la prise en charge spécialisée (n = 102).....	80
Figure 30	Proportion des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces à qui des corticoïdes inhalés ou des solutions mucolytiques ont été prescrits en cours de suivi, selon le groupe d'âge à la prise en charge spécialisée (n = 102).....	82
Figure 31	Distribution des anomalies observées au moins une fois aux échographies abdominales réalisées au cours des deux années de suivi chez les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, selon le groupe d'âge à la prise en charge spécialisée (n = 88).....	85
Figure 32	Distribution des anomalies observées au moins une fois aux échographies abdominales chez les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, selon le groupe d'âge à la prise en charge spécialisée, lors du bilan initial (n = 69) et globalement (n = 88).....	86

Figure 33	Nombres moyens d'hospitalisations et de jours d'hospitalisation en 2 ans de suivi pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces par groupe d'âge à la prise en charge spécialisée (n = 102)	90
Figure 34	Nombres moyens d'hospitalisations et de jours d'hospitalisation en 2 ans de suivi pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces par groupe d'âge à la prise en charge spécialisée, après exclusion des hospitalisations sans lien avec la FK (n = 102)	96
Figure 35	Nombres moyens d'hospitalisations et de jours d'hospitalisation en 2 ans de suivi pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces par groupe d'âge à la prise en charge spécialisée, après exclusion des hospitalisations sans lien avec la FK et des hospitalisations pour bilan diagnostique (n = 102)	98
Figure 36	Proportion cumulative des enfants pris en charge selon l'âge	103
Figure 37	Médianes des z-scores de poids et de taille obtenues lors du bilan initial (n = 100) et après 2 ans de suivi (n = 102) pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces par groupe d'âge à la prise en charge.....	107
Figure 38	Répartition des motifs d'hospitalisation liés à l'évolution de la maladie pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102), selon les groupes d'âge à la prise en charge (à l'exclusion des hospitalisations sans lien avec la FK et des hospitalisations pour bilan diagnostique)	108
Figure 39	Spectre de la maladie et errance diagnostique	113

Liste des figures des annexes

Figure 1A	Âge à la prise en charge spécialisée pour les enfants avec FK classique (n = 142)	143
Figure 2A	Âge à la prise en charge spécialisée pour les enfants du groupe CFTR-RD (n = 15)	143
Figure 3A	Distribution des paramètres staturo-pondéraux lors du bilan initial pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, après exclusion des prématurés de petit poids de naissance	149
Figure 4A	Médianes des z-scores de poids et de taille obtenues lors du bilan initial pour chaque groupe d'âge à la prise en charge des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, après exclusion des prématurés de petit poids de naissance (n = 98)	150
Figure 5A	Distribution des paramètres staturo-pondéraux après deux ans de suivi pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, après exclusion des prématurés de petit poids de naissance (n = 100)	157
Figure 6A	Médianes des z-scores de poids et de taille obtenues après deux ans de suivi pour chaque groupe d'âge à la prise en charge des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, après exclusion des prématurés de petit poids de naissance (n = 100)	158
Figure 7A	Médianes des z-scores de poids et de taille obtenues pour chaque groupe d'âge à la prise en charge lors du bilan initial (n = 98) et après 2 ans de suivi (n = 100), après exclusion des enfants prématurés et de petit poids de naissance	159

Glossaire

ADN (Acide désoxyribonucléique) :

L'ADN est le matériel génétique contenu dans les chromosomes et dans les mitochondries. Cette molécule est faite de deux chaînes de nucléotides enroulées en double hélice. La séquence des nucléotides détermine le contenu informationnel de l'ADN.

Allèles :

Variantes d'un gène qui diffèrent par leur séquence nucléotidique.

Analyse bivariée :

Méthode d'analyse statistique qui permet d'étudier la relation pouvant exister entre deux variables, en général la maladie (ou une autre issue) et un facteur de risque d'intérêt.

Analyse multivariée :

Méthode d'analyse statistique qui permet d'étudier simultanément la relation pouvant exister entre plusieurs variables. En général, l'analyse permettra d'examiner la relation entre une maladie (ou une autre issue à l'étude) et un facteur de risque particulier tout en ajustant pour d'autres variables d'intérêt.

Corrélation génotype-phénotype :

Association entre la présence d'une certaine mutation ou de certaines mutations (génotype) et de leurs expressions cliniques ou physiologiques (phénotype).

Délai diagnostique :

Pour les fins de cette étude, le délai diagnostique est défini comme l'intervalle entre l'apparition des symptômes et l'obtention des premiers résultats suggestifs du diagnostic, c.-à-d. le premier résultat positif ou intermédiaire au test à la sueur.

Délai thérapeutique :

Pour les fins de cette étude, le délai thérapeutique est défini comme l'intervalle entre le premier test à la sueur avec un résultat positif ou intermédiaire et la prise en charge par une équipe spécialisée en FK.

Délétion :

Type de mutation résultant de la perte de matériel génétique, en quantité variable, allant d'une seule paire de base d'ADN à une partie d'un chromosome.

Dépistage néonatal :

Dépistage effectué en période néonatale visant à identifier les nouveau-nés à risque de développer une maladie pour laquelle une prévention ou un traitement précoce peuvent être instaurés afin de changer le cours de la maladie. Un résultat positif au dépistage n'est cependant pas un diagnostic de la maladie : des investigations supplémentaires sont généralement nécessaires avant de confirmer un diagnostic de cette maladie.

Déviatiion standard :

Mesure de la dispersion ou de la variation d'une distribution. La moyenne indique où se situe le centre des valeurs d'un groupe, et l'écart type est un indicateur de l'ampleur de la dispersion des valeurs autour de ce centre.

Effet confondant :

Biais dans l'analyse d'une étude lié à la présence d'une variable associée à la fois à l'issue et à l'exposition d'intérêt sans être située sur le cheminement causal entre les deux. À moins de procéder à des ajustements pour tenir compte de l'effet de cette variable dite confondante, il est difficile d'apprécier la véritable association entre l'issue et l'exposition d'intérêt.

Étude rétrospective :

Un plan d'étude est dit rétrospectif si une partie des données colligées pour l'analyse, qu'il s'agisse de facteurs d'exposition ou des issues d'intérêt, concerne des événements antérieurs au début de l'étude.

Fibrose :

Transformation fibreuse de certaines formations tissulaires.

Gène :

Unité physique et fonctionnelle de l'hérédité, constituée d'une séquence de nucléotides, située à un locus spécifique sur un chromosome donné et codant généralement pour une protéine ayant une fonction spécifique. Chaque gène est constitué de plusieurs exons séparés par des introns. Seule la séquence nucléotidique des exons est traduite en chaîne polypeptidique.

Génotype :

Constitution génétique d'un individu ou, par extension, de un ou plusieurs locus spécifiques.

Hétérozygote :

Génotype ou, par extension, individu ayant deux allèles différents au même locus, soit deux allèles mutés dans le cas d'hétérozygotes composites, soit un allèle muté et un allèle non muté.

Hétérozygote composite :

Génotype ou, par extension, individu ayant deux allèles mutés différents au même locus.

Homozygote :

Génotype ou, par extension, individu ayant deux allèles identiques (mutés ou non) au même locus.

Iléus méconial :

Occlusion intestinale du nouveau-né due à l'arrêt du méconium dans le jéjunum; il s'agit d'une présentation précoce et sévère de la fibrose kystique.

Incidence :

Mesure du nombre de nouveaux cas d'une maladie ou d'un problème de santé apparaissant dans une population donnée au cours d'une période d'observation donnée.

Intervalle de confiance :

Intervalle numérique à l'intérieur duquel se situe le véritable paramètre (moyenne, proportion ou taux) selon un niveau de probabilité prédéterminé (par exemple 95 %).

Médiane :

Valeur qui divise un ensemble de mesures en deux parties contenant le même nombre d'observations, soit la moitié supérieure et la moitié inférieure.

Mode de transmission autosomique récessif :

Le mode de transmission autosomique récessif est un des modes de transmission héréditaire des maladies génétiques. Le terme « autosomique » signifie que le gène en question est localisé sur un des chromosomes somatiques ou autosomes (qui n'interviennent pas dans la détermination du sexe). Le terme « récessif » signifie que la présence de deux mutations est nécessaire pour causer la maladie. À l'opposé, lorsqu'une seule copie de la mutation est suffisante pour que la maladie se manifeste, on parle d'un mode de transmission « dominant ».

Moyenne (arithmétique) :

La moyenne de plusieurs observations est le quotient de la somme des valeurs observées par le nombre d'observations.

Mutation :

Tout changement ou variante dans la séquence d'ADN par rapport à la séquence normale. Ce terme est cependant aussi utilisé dans un sens plus restreint pour signifier seulement les changements dans la séquence d'ADN pouvant entraîner des manifestations pathologiques (mutation pathogène), par opposition à des changements dans la séquence d'ADN sans conséquence sur le phénotype (mutation non pathogène). Les polymorphismes, c.-à-d. les variantes de la séquence des nucléotides présents chez plus de 1 % de la population générale, étaient considérés jusqu'il y a peu comme n'ayant pas de conséquences cliniques.

Percentiles :

Chacune des valeurs d'un caractère quantitatif qui partagent l'étendue des valeurs en 100 sous-ensembles égaux. On utilise les centiles, par exemple, pour suivre la courbe de croissance des enfants. Ainsi, un enfant qui se situe au-dessus du 90^e centile a une valeur supérieure, pour la taille ou le poids, à 90 % de tous les enfants faisant partie de la série.

Phénotype :

Manifestation apparente de la constitution du génome sous la forme d'un trait morphologique, d'un syndrome clinique ou de caractéristiques physiologiques.

Prévalence :

Mesure du nombre de personnes affectées par une maladie ou un problème de santé à un moment donné dans une population donnée.

Prévalence à la naissance :

Proportion du nombre d'enfants nés au cours d'une année ou d'une période donnée présentant une maladie ou un problème de santé donné.

Puissance statistique :

Capacité d'une étude à déceler une différence significative entre deux groupes, quand cette différence existe vraiment dans la population. La puissance d'une étude dépend de plusieurs facteurs, dont la taille de l'échantillon, le seuil de signification statistique et la magnitude de la différence entre les deux groupes.

Rapport de cotes (Odds ratio) :

Mesure d'association entre une maladie d'intérêt (ou une autre issue à l'étude) et un facteur de risque ou de protection calculée de différentes manières selon le plan d'étude. La cote correspond à une probabilité divisée par son complément. Le rapport de cote s'obtient soit en divisant la cote de survenue de la maladie en présence d'une exposition par la cote de survenue de la maladie en l'absence de cette exposition, soit en divisant la cote d'exposition chez les sujets malades par la cote d'exposition chez les sujets non malades.

Retard statural :

Un retard statural (aussi appelé arrêt de croissance) est présent lorsque la mesure de la taille se situe en deçà de 2 déviations standards de la valeur attendue pour le sexe et l'âge, c.-à-d. lorsque le z-score pour la taille est inférieur à -2.

Retard pondéral :

Un retard pondéral (aussi appelé insuffisance pondérale) est présent lorsque la mesure du poids se situe en deçà de 2 déviations standards de la valeur attendue pour le sexe et l'âge, c.-à-d. lorsque le z-score pour le poids est inférieur à -2.

Spirométrie :

Méthode de mesure des débits ventilatoires et des volumes d'air mobilisés par les mouvements respiratoires permettant d'apprécier la fonction pulmonaire.

Stéatorrhée :

Surabondance de matières grasses excrétées avec les fèces.

Taux d'incidence relatif :

Mesure d'association entre une maladie d'intérêt (ou une autre issue à l'étude) et un facteur de risque calculé comme le ratio du taux d'incidence observé dans une population exposée au taux d'incidence observé dans une population non exposée au facteur de risque ou traitement d'intérêt.

Test de confirmation diagnostique :

Test destiné à confirmer ou infirmer la présence d'une maladie.

Valeur p :

Dans un test statistique, la valeur p exprime la probabilité d'obtenir le résultat observé, ou un résultat plus extrême, si l'hypothèse nulle est vraie. Elle permet d'évaluer si les résultats observés sont le simple fruit du hasard. Si cette valeur est inférieure à un seuil de signification statistique prédéterminé, l'hypothèse nulle est rejetée et le test est dit significatif; si elle est supérieure au seuil, l'hypothèse nulle est retenue et le test est dit non significatif.

Valeur seuil :

Valeur qui sert de limite pour la classification des résultats d'un test diagnostique ou de dépistage en valeurs considérées comme normales versus anormales.

Volume expiratoire maximum seconde :

Volume gazeux rejeté pendant la première seconde d'une expiration forcée.

Z-scores :

Mesure de l'écart entre une valeur donnée et la moyenne, exprimé en multiples d'écart types. Elle est utilisée pour comparer des variables continues, par exemple le poids et la taille de deux groupes d'enfants. Ainsi, un score z de -1 pour la taille dans un groupe d'enfants atteints d'une maladie indique que la taille moyenne de ce groupe est inférieure de un écart type à la moyenne dans un groupe d'enfants du même âge issus de la population générale.

Liste des sigles et acronymes

ADN	Acide désoxyribonucléique
ALT	Alanine aminotransférase
CAI	Commission d'accès à l'information
CÉR	Comité d'éthique de la recherche
CF	<i>Cystic fibrosis</i> (Fibrose kystique)
CFTR	<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
CFTR1	<i>Cystic Fibrosis Mutation Database</i>
CFTR2	<i>Clinical and Functional TRanslation of CFTR</i>
CFTR-RD	<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related diseases</i>
CH	Centre hospitalier
CHUQ	Centre hospitalier universitaire de Québec
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CHU Ste-Justine	Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine
CHUQ	Centre hospitalier universitaire de Québec
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
CSSS	Centre de santé et de services sociaux
DN	Dépistage néonatal
DPN	Dépistage prénatal
FK	Fibrose kystique
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de masse corporelle
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IP	Insuffisance pancréatique
i.v.	par voie intraveineuse
MED-ECHO	Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
OMS	Organisation mondiale de la Santé
<i>P.a.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RC	Rapport de cotes
TS	Test à la sueur
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde

Faits saillants

Cette étude vise à contribuer à apprécier l'utilité potentielle de la mise en place d'un programme de dépistage néonatal de la fibrose kystique au Québec d'un point de vue populationnel. Elle a pour but de dresser un portrait de la distribution de l'âge lors du diagnostic des enfants québécois atteints de fibrose kystique et de décrire leur état clinique au moment du diagnostic ainsi que leur évolution clinique au cours des deux années subséquentes. Il est généralement admis que les enfants avec une forme classique de fibrose kystique chez qui le diagnostic est posé tardivement sont ceux pour qui un dépistage néonatal serait le plus susceptible d'être bénéfique.

L'étude des dossiers médicaux des enfants chez qui un diagnostic de fibrose kystique a été posé entre avril 2008 et mars 2013 a permis d'identifier 142 enfants avec une fibrose kystique classique et 15 enfants avec une forme atypique, aussi nommée CFTR-RD. Des signes d'appel pouvant motiver un bilan diagnostique pour la fibrose kystique étaient présents en période anté-, pré-, ou néonatale chez 28 % des participants à l'étude. Le groupe d'enfants avec fibrose kystique classique sans signes d'appel précoces compte donc 102 enfants, principalement diagnostiqués sur symptômes. Ce groupe représente les enfants les plus susceptibles de bénéficier d'un dépistage.

De ce groupe, environ 1 enfant sur 5 a été pris en charge avant l'âge de 3 mois. En fait, la moitié d'entre eux sont pris en charge pendant leur première année de vie, environ 30 % entre 1 et 5 ans et 20 % entre 5 et 18 ans. Ceux qui sont diagnostiqués après l'âge de 6 mois sont déjà symptomatiques dans une très large proportion, 80 % présentant des signes ou symptômes respiratoires. Une proportion non négligeable d'enfants démontre lors du bilan initial :

- un retard staturo-pondéral, 29 % accusant un retard statural et 33 % un retard pondéral;
- des signes biologiques de malnutrition, 58 % des enfants ayant une insuffisance en Vitamine E; et
- une colonisation par des bactéries associées à un pronostic défavorable sur le plan respiratoire, un enfant sur 5 ayant une culture des voies respiratoires positive pour le *Pseudomonas aeruginosa*.

Les principales observations relatives à l'évolution en cours de suivi de ces enfants sont :

- un rattrapage partiel est observé sur le plan du développement staturo-pondéral, 10 % des enfants présentant un retard statural et environ 3 % un retard pondéral après environ 2 ans d'observation;
- l'insuffisance pancréatique peut être ardue à compenser, requérant des dosages d'enzymes pancréatiques à la hausse chez 55 % des enfants et des prescriptions dépassant au moins une fois la barre des 10 000 U lipase/kg/j chez 32 % des enfants;
- plus de la moitié des enfants ont au moins une culture positive au cours de la période d'observation et 7 enfants répondent aux critères d'une colonisation chronique au *Pseudomonas aeruginosa*.

Si l'évolution staturo-pondérale observée au cours des 2 années de suivi est globalement favorable, surtout pour le poids, il demeure que certains enfants accusent un recul plutôt que des gains au cours de cette période. Comme on pouvait s'y attendre, les taux et les durées d'hospitalisation au cours des deux années suivant le diagnostic sont nettement plus élevés que ceux de la population générale du même âge. Plus de la moitié des hospitalisations sont motivées par des exacerbations respiratoires et s'accompagnent d'une antibiothérapie par voie intraveineuse.

La présente étude dresse un portrait de la situation des enfants avec fibrose kystique en l'absence de dépistage néonatal, un point de départ indispensable au monitoring de programme advenant l'implantation d'un dépistage néonatal pour la fibrose kystique au Québec.

Résumé

Contexte et objectifs

L'obtention d'un diagnostic peut s'avérer difficile pour les patients aux prises avec des maladies rares, ce qui entraîne dans certains cas un délai entre l'apparition des symptômes et l'établissement du diagnostic et la prise en charge optimale. Cette errance diagnostique est fréquemment invoquée comme argument en faveur de l'instauration d'un dépistage néonatal pour la fibrose kystique (FK) dans la mesure où le dépistage permettrait un diagnostic et une prise en charge par une équipe spécialisée plus précoces, en moyenne, que le diagnostic sur symptômes. Il est généralement admis que les enfants avec une forme classique de FK chez qui le diagnostic est posé tardivement sont ceux pour qui un dépistage néonatal serait le plus susceptible d'être bénéfique. Afin d'être en mesure de prendre une décision éclairée quant à l'ajout éventuel de la FK au panel des maladies dépistées dans le cadre du Programme québécois de dépistage néonatal, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a confié à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) le mandat de réaliser une étude pour documenter le phénomène de l'errance diagnostique des enfants québécois atteints de fibrose kystique, et ce, afin de contribuer à apprécier l'utilité du dépistage néonatal de la FK au Québec d'un point de vue populationnel.

Plus précisément, le MSSS souhaitait connaître la distribution de l'âge lors du diagnostic des enfants québécois atteints de FK, leur état clinique au moment du diagnostic et l'évolution clinique sur quelques années. Les objectifs spécifiques du projet étaient donc de : 1) documenter l'errance diagnostique et l'errance thérapeutique liées à la FK; 2) décrire l'état clinique des enfants québécois atteints de FK lors de la prise en charge spécialisée; 3) décrire l'évolution de l'état clinique de ces enfants durant un suivi de deux ans après la prise en charge spécialisée; et 4) décrire l'utilisation des services de santé, en particulier hospitaliers, par ces enfants.

Méthodologie

La présente étude est une étude longitudinale descriptive avec collecte rétrospective des données. Une cohorte d'enfants avec FK a été constituée et leur évolution est retracée à travers leurs dossiers médicaux pour une période de deux ans suivant leur prise en charge. Les critères d'éligibilité devant être remplis pour inclusion dans l'étude étaient les suivants : enfants résidant au Québec chez qui un diagnostic de FK, classique ou atypique, a été posé avant l'âge de 18 ans et prise en charge par l'équipe médicale d'un des 7 centres pédiatriques spécialisés en FK au cours d'une période de cinq ans, entre le 1^{er} avril 2008 et le 31 mars 2013. La prise en charge spécialisée pouvait avoir lieu au cours d'une hospitalisation pour bilan diagnostique ou à la première visite en clinique externe de FK s'il n'y avait pas eu d'hospitalisation à cette fin.

Les analyses descriptives ont été stratifiées selon la classification diagnostique en FK classique versus FK atypique, terme auquel on préfère maintenant l'appellation de CFTR-RD ou « CFTR - related diseases ». En l'absence d'information pertinente à cet égard dans la majorité des dossiers médicaux, un algorithme de classification a été développé selon les résultats des tests diagnostiques, tests à la sueur et tests génétiques, mais aussi selon le statut pancréatique. Le sous-groupe des enfants avec FK classique qui n'avaient pas de signes d'appel en période anté-, pré- ou néonatale présentant un intérêt particulier a été étudié plus à fond.

Les tests statistiques suivants ont été utilisés pour les analyses bivariées : test Chi-carré, test exact de Fisher, ou test T. Des analyses de régression logistique ont été réalisées pour l'occurrence du retard statural et du retard pondéral (définis par des z-scores < -2 versus \geq -2), autant au moment de

la prise en charge spécialisée qu'à la fin de la période de deux ans d'observation. Le seuil de signification statistique retenu pour toutes les analyses est de 5 %.

Population à l'étude

Au total, 307 dossiers ont été consultés par les archivistes recrutées pour l'étude et 157 enfants ont été inclus dans l'étude après vérification des critères d'éligibilité, dont 82 garçons (52,2 %) et 75 filles (47,8 %). Presqu'une famille sur cinq comptait plus d'un enfant atteint de FK et presqu'un enfant sur cinq était né prématurément. On dénombre 142 enfants avec une FK classique et 15 enfants avec un CFTR-RD, ces groupes représentant 90,5 % et 9,5 % de la population à l'étude.

En ce qui a trait aux signes d'appel ayant motivé le bilan diagnostique pour la FK, le diagnostic fut suspecté en raison d'un ileus méconial chez 14,7 % des participants. Si on tient compte aussi des diagnostics suspectés à l'échographie prénatale et des histoires familiales connues avant la naissance de l'enfant, les signes d'appel présents en période anté-, pré-, ou néonatale concernaient au total 28 % des participants à l'étude. Le groupe d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces compte 102 enfants, principalement diagnostiqués sur symptômes. Ce groupe représente les enfants les plus susceptibles de bénéficier d'un dépistage. Parmi eux, 82,4 % présentent une insuffisance pancréatique et 90,2 % ont deux mutations considérées comme causales pour la FK classique.

Errance diagnostique et thérapeutique

L'âge des enfants au moment de leur prise en charge par une équipe spécialisée en FK présente une dispersion importante. Pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, l'âge médian à la prise en charge spécialisée est de 358 jours. Si la moitié d'entre eux sont donc pris en charge pendant leur première année de vie, environ 30 % le sont entre 1 et 5 ans et 20 % entre 5 et 18 ans. Ces données dressent un portrait moins favorable pour ce groupe que pour l'ensemble du groupe avec FK classique dont ils font partie. En effet, les enfants avec signes d'appel précoces sont majoritairement pris en charge avant l'âge de 3 mois, alors que c'est le cas de seulement 17,7 % des enfants sans signes d'appel précoces.

Le délai thérapeutique a été défini comme le laps de temps entre l'âge au diagnostic et l'âge à la prise en charge par une équipe spécialisée en FK. La différence médiane observée n'est que de deux jours pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces. Pour 75 % d'entre eux, le délai est de 7 jours ou moins. Lorsque la prise en charge réalisée pendant les hospitalisations pour bilan initial de FK n'est pas considérée, des délais nettement plus longs sont observés. Le délai diagnostique renvoie à l'intervalle de temps entre l'apparition des symptômes et les premiers résultats suggestifs du diagnostic, soit à la date d'un premier test à la sueur positif ou intermédiaire. Pour 50 % des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, il s'écoule un peu plus de 5 mois entre les premières manifestations cliniques et le diagnostic et la prise en charge spécialisée. En moyenne cependant, deux ans sont nécessaires pour aboutir à une prise en charge spécialisée. L'estimation du délai diagnostique repose toutefois sur des données moins robustes, l'âge à l'apparition des symptômes n'ayant pas été consigné de façon systématique et précise dans les dossiers médicaux consultés.

L'état clinique lors de la prise en charge spécialisée

Pour le groupe avec FK classique sans signes d'appel précoces, les observations marquantes concernant le bilan initial sont les suivantes :

- 80 % des enfants pris en charge après l'âge de 6 mois avaient déjà présenté des signes ou symptômes respiratoires lors de la prise en charge spécialisée,
- 29 % des enfants avaient un retard statural et 33 % un retard pondéral,
- les médianes les plus basses de z-scores pour le poids et la taille étaient observées pour les groupes d'enfants pris en charge avant l'âge de 6 mois,
- 58 % des enfants avaient une insuffisance en vitamine E, et
- 1 enfant sur 5 avait une culture des voies respiratoires positive pour le *Pseudomonas aeruginosa*.

Une analyse de sensibilité indique que même si une proportion importante de la population à l'étude est née avant 37 semaines de gestation, la prématurité avec faible poids de naissance ne contribue que de manière marginale au retard staturo-pondéral observé dans cette population. De plus, les analyses multivariées montrent qu'un âge à la prise en charge spécialisée supérieur à 6 mois se comporte comme un facteur protecteur vis-à-vis du retard statural ou pondéral, ce qui est cohérent avec les données descriptives. La prématurité, le statut pancréatique et la classification génotypique ne démontrent pas d'association statistiquement significative avec les issues staturo-pondérales, alors que le sexe est lié à la présence d'un retard statural mais non au retard pondéral. Ces analyses ne permettent pas d'expliquer dans quelle mesure les scores de taille et de poids moins favorables dans les groupes pris en charge avant l'âge de six mois sont liés à une plus grande sévérité de la maladie.

L'évolution de l'état clinique au cours des deux premières années de suivi

Les principales observations relatives à l'évolution en cours de suivi pour le groupe avec FK classique sans signes d'appel précoces sont les suivantes :

- un rattrapage partiel est observé sur le plan de la croissance, 10 % des enfants présentant un retard statural et environ 3 % un retard pondéral après deux ans d'observation,
- les besoins en enzymes pancréatiques se traduisent par des profils de prescription en hausse chez 55 % des enfants, et
- plus de 50 % des enfants ont au moins une culture positive au cours de la période d'observation et 7 enfants répondent aux critères d'une colonisation chronique au *P.a.*

L'évolution staturo-pondérale globalement favorable se traduit par des moyennes des différences entre les z-scores finaux et initiaux qui sont statistiquement significativement différentes de zéro pour la taille, le poids et l'IMC, autant pour les enfants avec que sans signes d'appel précoces. Ces différences sont plus marquées pour le poids que pour la taille. Le rattrapage est aussi plus substantiel pour les sous-groupes d'enfants ayant des scores initiaux inférieurs à -2 et pour les enfants pris en charge avant l'âge de 6 mois. Les bénéfices ne touchent toutefois pas l'ensemble de la population étudiée, des reculs étant enregistrés pour la taille et pour le poids chez certains enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces.

L'utilisation des services de santé

L'utilisation des services hospitaliers a été examinée essentiellement sous l'angle de la fréquence des hospitalisations et du nombre total de jours d'hospitalisation au cours de la période d'observation ainsi que des motifs d'hospitalisation. La comparaison des taux d'hospitalisation annuels du groupe avec FK classique sans signes d'appel précoces à ceux d'une cohorte d'enfants issus de la population générale et appariés pour l'âge et l'année révèle :

- que les taux relatifs d'hospitalisation sont compris, selon le groupe d'âge, entre 9 et 50, et
- que les médianes des durées d'hospitalisation sont de 1,3 à 3,3 fois plus longues.

Après exclusion des hospitalisations qui n'ont pas de lien avec la FK ou qui sont liées au bilan diagnostique initial pour la FK, il apparaît que les hospitalisations sont motivées à 27 % par des problèmes staturo-pondéraux et à 59 % par des exacerbations respiratoires, ce qui est cohérent avec le fait que 51 % d'entre elles sont assorties d'une antibiothérapie par voie intraveineuse.

Forces et limites

Plusieurs contraintes liées à la réalisation de la présente étude ont été recensées, dont des limites caractéristiques des études rétrospectives, des enjeux liés à la disponibilité ou à la qualité des données consignées dans les dossiers médicaux et des questions relatives à la constitution des listes de patients éligibles. La période d'observation de deux ans est courte pour une maladie chronique comme la FK, mais un compromis devait être trouvé entre un suivi plus long et une période de recrutement assez récente pour refléter les pratiques de diagnostic actuelles. Par ailleurs, une contrainte inhérente à l'étude des délais diagnostiques est la difficulté de départager les effets de l'âge à la prise en charge de ceux liés à la sévérité de la maladie.

Une des forces de l'étude est d'avoir recueilli des données sur un large éventail de variables caractérisant les paramètres diagnostiques et l'évolution clinique.

Conclusion

Les résultats obtenus indiquent que les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, incluant ceux diagnostiqués après l'âge de 6 mois, sont symptomatiques dans une très large proportion. Plusieurs démontrent au moment de leur bilan initial un retard staturo-pondéral, des signes biologiques de malnutrition et une colonisation par des bactéries associées à un pronostic défavorable sur le plan respiratoire.

Le portrait dressé à partir des dossiers médicaux apporte des éléments de réponse nouveaux susceptibles d'éclairer la prise de décision sur la pertinence d'inclure ou non la FK parmi les maladies à dépister dans le cadre du Programme québécois de dépistage néonatal. Au-delà de cette utilité, il convient de souligner également que de disposer d'un portrait de la situation en l'absence de dépistage néonatal est essentiel à l'évaluation de programme advenant son implantation.

1 Introduction

1.1 Problématique et contexte

Afin d'être en mesure de prendre une décision éclairée quant à l'ajout éventuel de la fibrose kystique (FK) à liste des maladies dépistées dans le cadre du Programme québécois de dépistage néonatal, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a mandaté diverses organisations, au cours des dernières années, afin d'obtenir des avis sur différentes questions pouvant contribuer à leur évaluation globale et à leur processus décisionnel. L'INSPQ avait ainsi publié en 2012 deux rapports sur les enjeux liés au diagnostic et à la prise en charge initiale des enfants atteints de la FK au Québec. Le premier document était une synthèse des connaissances essentiellement basée sur une revue des revues systématiques publiées entre 1995 et septembre 2011 sur l'impact du DN de la FK (INSPQ, *Synthèse des connaissances*, 2012). Ce document résume la qualité de la preuve sur l'efficacité du dépistage néonatal de la FK selon les données révisées dans les revues systématiques existantes. Ces informations ne permettaient toutefois pas, à elles seules, de conclure quant à la pertinence d'instaurer un dépistage au Québec. Des données contextuelles concernant le diagnostic et la prise en charge initiale des enfants diagnostiqués au Québec avaient été obtenues auprès d'intervenants clés, œuvrant dans les sept centres pédiatriques spécialisés en FK et de deux laboratoires. Quelques données additionnelles avaient été fournies par Fibrose kystique Canada qui détient un registre des données cliniques et génétiques pour la majorité des enfants canadiens avec FK classique. Le second document est un résumé des dialogues d'un forum délibératif sur la FK organisé par l'INSPQ à Montréal les 1^{er} et 2 novembre 2011. Cet évènement avait rassemblé 17 parties prenantes intéressées à la FK et représentant diverses perspectives (du patient et citoyenne, de santé publique, clinique, de gestion, de laboratoire, méthodologique, éthique, légale, économique, politique et organisationnelle). Le résumé des dialogues mettait l'accent sur les principaux points et opinions soulevés par les participants à l'égard du dépistage néonatal, du diagnostic et de la prise en charge initiale des enfants atteints de la FK au Québec (INSPQ, *Résumé des dialogues*, 2012).

Le Forum délibératif sur la FK a mis en lumière plusieurs préoccupations qui ont motivé la suite des démarches soutenues par le MSSS. Parmi les enjeux mis de l'avant dans la littérature et débattus au cours du Forum délibératif, l'errance diagnostique occupe une place de choix, dans la mesure où elle est fréquemment invoquée comme argument en faveur de l'instauration d'un dépistage néonatal. Le dépistage permet en effet un diagnostic plus précoce, en moyenne, que le diagnostic sur symptômes et la prise en charge par une équipe spécialisée peut ainsi démarrer plus tôt. Les seules données locales disponibles à l'époque sur l'âge au diagnostic étaient des statistiques fournies par Fibrose kystique Canada indiquant qu'un tiers des enfants étaient diagnostiqués après l'âge de un an et que l'âge médian au diagnostic pour les enfants avec FK classique était resté stable à 6 mois entre 1984 et 2009 (INSPQ, *Synthèse des connaissances*, 2012). Cet âge médian se comparait assez favorablement aux données internationales pour les groupes d'enfants diagnostiqués sur symptômes, mais dépassait les cibles habituelles visées par les programmes de dépistage néonatal de la FK. De plus, les médecins participant au Forum délibératif avaient souligné que, d'après leur expérience, deux tiers des enfants diagnostiqués tardivement étaient déjà symptomatiques. Ils étaient aussi d'avis qu'une prise en charge précoce par une équipe spécialisée favorise à terme le maintien d'une meilleure fonction pulmonaire. Ce sont essentiellement ces observations sur l'errance diagnostique qui ont motivé la présente étude.

Si, selon les données disponibles à l'époque, les statistiques sanitaires du Québec pour les personnes atteintes de FK figuraient déjà parmi les meilleures au monde, possiblement en raison d'une offre de soins concentrée dans quelques centres spécialisés multidisciplinaires, les participants au Forum délibératif ont aussi identifié des actions susceptibles d'optimiser davantage les soins. C'est ainsi que le Laboratoire de santé publique du Québec et le Comité externe d'assurance qualité en biochimie ont été saisis des enjeux entourant la qualité et les délais de réalisation des tests à la sueur, l'outil de référence pour le diagnostic de la FK.

Comme les rapports produits précédemment ont accordé une large place à la description des aspects cliniques et génétiques de la FK, aux modalités diagnostiques et aux enjeux relatifs à la prise en charge des patients atteints de FK et de leur famille, nous nous limitons ici à quelques renseignements essentiels à la compréhension du présent rapport. La FK est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive, causée par des mutations du gène *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). La protéine CFTR régule le transport du chlore et du sodium de part et d'autre de la membrane des cellules épithéliales. Chez les individus avec FK, des sécrétions plus visqueuses nuisent au fonctionnement des tissus ayant des glandes exocrines, comme les poumons, le tractus alimentaire, le pancréas et le foie. La maladie est caractérisée par une grande hétérogénéité génétique, plus de 2000 mutations du gène CFTR ayant été répertoriées. Certaines, comme la F508del¹, la mutation la plus fréquente mondialement, ont un potentiel pathogène bien établi, alors que d'autres sont peu ou pas délétères ou à potentiel pathogène encore inconnu. L'hétérogénéité génétique est en partie responsable du large spectre de formes cliniques. Les formes les plus classiques se manifestent dès les premiers mois de la vie, le plus souvent par une obstruction intestinale, une malnutrition, un retard de croissance, une insuffisance pancréatique et des infections broncho-pulmonaires à répétition. La colonisation bactérienne pulmonaire peut devenir persistante et entraîner l'insuffisance respiratoire chronique et le décès. Des formes atypiques de la maladie se manifestent plus tard dans la vie, souvent avec des manifestations cliniques moins sévères, ou peuvent rester asymptomatiques. Ces formes atypiques semblent être de meilleur pronostic que les formes classiques. En l'absence de dépistage néonatal, le diagnostic de FK repose sur la présence de manifestations phénotypiques et sur la combinaison des résultats du test à la sueur et des tests génétiques. Le pronostic demeure difficile à établir sur une base individuelle.

1.2 Mandat

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a confié à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) le mandat de réaliser une étude pour documenter le phénomène de l'errance diagnostique des enfants québécois atteints de fibrose kystique (FK). Ce projet était vu comme un complément aux rapports produits en 2012 par l'INSPQ et comme un prérequis pour être en mesure de juger de la pertinence d'inclure ou non la FK parmi les maladies à dépister dans le cadre du Programme québécois de dépistage néonatal.

Les objectifs, les questions de recherche et les approches méthodologiques ont fait l'objet de discussions entre l'INSPQ et le MSSS. Il a été convenu que le projet comprendrait une revue des dossiers médicaux, pour un groupe d'enfants diagnostiqués sur une période assez récente, afin de décrire la distribution de l'âge au diagnostic en fonction de la sévérité de la maladie ainsi que le mode de présentation de la maladie et l'évolution clinique sur quelques années. En effet, pour le MSSS, il importait de mieux documenter le nombre d'enfants touchés par l'errance diagnostique, de

¹ Dans ce document, l'ancienne nomenclature F508del sera utilisée. Les synonymes sont p.Phe508del et c.1521_1523delCTT, selon la nomenclature basée sur la structure de la protéine et celle de l'ADN, respectivement.

voir dans quelle mesure les enfants diagnostiqués de manière tardive présentaient des indices de gravité de la maladie comparables à ceux diagnostiqués plus précocement et d'examiner si une tendance à la détérioration des paramètres cliniques était observée dans les deux années suivant le diagnostic.

1.3 Objectifs

L'objectif général de cette étude est de documenter l'errance diagnostique et l'errance thérapeutique auxquelles sont confrontés certains enfants avec la FK et leurs parents, afin de contribuer à apprécier l'utilité du DN de la FK au Québec d'un point de vue populationnel. Les enfants avec une forme classique de FK chez qui le diagnostic est posé tardivement sont ceux pour qui les bénéfices d'un dépistage néonatal sont susceptibles d'être les plus importants au regard des risques. En effet, les enfants diagnostiqués très tôt en raison d'une histoire familiale de FK, de signes suggestifs observés en prénatal ou de manifestations cliniques en période néonatale peuvent déjà bénéficier d'une prise en charge spécialisée dès leur plus jeune âge. A contrario, les enfants chez qui le diagnostic est posé plus tard auront parfois été traités sur la base d'autres diagnostics, comme l'asthme ou des intolérances alimentaires, mais n'auront pas été pris en charge aussi rapidement par une équipe spécialisée en FK. Les répercussions que ce délai diagnostique et thérapeutique peut avoir dépendent vraisemblablement de la gravité de la maladie et de l'ampleur du délai encouru. Le projet vise donc avant tout à décrire l'ampleur du phénomène d'errance diagnostique et non à en élucider les causes ou à identifier des responsables².

Les objectifs spécifiques sont de :

1. documenter l'errance diagnostique et l'errance thérapeutique liées à la FK;
2. décrire l'état clinique des enfants québécois atteints de FK au moment du diagnostic et à la première visite en clinique spécialisée;
3. décrire l'évolution de l'état clinique de ces enfants durant un suivi minimal de deux ans après la date du diagnostic;
4. décrire l'utilisation des services de santé par ces enfants avant et après la date du diagnostic.

1.4 Étapes préliminaires et réalignement du projet

Dans la mesure où le projet devait reposer essentiellement sur une revue des dossiers médicaux des enfants avec FK, les premières démarches ont été de contacter les directeurs des sept cliniques pédiatriques spécialisées en FK pour les informer du mandat reçu par l'INSPQ et de solliciter leur collaboration. Au printemps 2015, ils étaient également invités à commenter une première version du protocole développé pour le projet. En juillet, le directeur national de santé publique enjoignait les directeurs des services professionnels des hôpitaux concernés à autoriser l'accès aux dossiers médicaux pour permettre la collecte des données. En septembre 2015, l'INSPQ avait reçu les autorisations nécessaires de la part des directeurs des services professionnels et pouvait entamer les démarches plus opérationnelles pour la collecte des données à partir des dossiers médicaux.

² Plusieurs facteurs avaient été évoqués au cours du Forum délibératif pour expliquer l'errance diagnostique : 1) une plus grande tolérance de certaines familles face à des symptômes peu spécifiques; 2) la variabilité des manifestations cliniques de la FK avec seulement une minorité d'enfants présentant initialement un tableau clinique complet; 3) des manquements sur le plan de la formation des médecins; 4) l'existence de délais significatifs pour l'accès aux tests diagnostiques; et 5) l'incapacité du système de santé à assurer un suivi longitudinal régulier pour tous les enfants. Ce dernier point est d'une importance capitale dans le cas d'une maladie à manifestations initiales non spécifiques et à évolution insidieuse comme la FK.

Une demande d'évaluation du projet fut soumise en décembre 2015 au Comité d'éthique de la recherche (CÉR) de la Direction de santé publique du CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal qui agit à ce titre pour l'évaluation éthique et le suivi continu des projets de recherche menés à l'INSPQ. On y mentionnait que le projet se déroulerait en deux temps, analyse des dossiers médicaux dans un premier temps, analyse des banques de données médico-administratives dans un second temps. Cette deuxième partie permettrait d'approfondir l'objectif 4 en examinant l'utilisation des services de santé par les participants à l'étude avant et après la date du diagnostic à l'aide de banques de données médico-administratives de la RAMQ et de MED-ECHO. Le projet fut défendu à la rencontre du CÉR le 23 février 2016 et un Certificat de conformité éthique fut adressé à l'INSPQ en date du 3 mars 2016.

Entre-temps, devant les délais additionnels auxquels il fallait s'attendre avec une demande à la Commission d'accès à l'information, le MSSS a choisi de postposer le second volet du projet et a annoncé que la décision d'aller de l'avant ou non avec ce second volet serait prise au vu des résultats du premier volet. Le contenu de ce rapport porte donc sur ce premier volet et ne traite, de ce fait, qu'en partie du 4^e objectif. En effet, l'utilisation des services de santé n'a pu être considérée que sous l'angle des hospitalisations consignées dans les dossiers médicaux pour la période de deux ans suivant le diagnostic et non pour la période précédant celui-ci.

Les résultats de la présente analyse seront néanmoins présentés selon les quatre objectifs visés, le chapitre 4 portant sur l'errance diagnostique, le chapitre 5 sur l'état clinique lors de la prise en charge spécialisée, le chapitre 6 sur l'évolution de l'état clinique au cours de la période d'observation de deux ans et le chapitre 7 sur l'utilisation des services de santé. Tout d'abord, la méthodologie sera exposée, ainsi que les principales caractéristiques de la population à l'étude.

2 Méthodologie

2.1 Plan d'étude et population

La présente étude est une étude longitudinale descriptive. La collecte des données fut rétrospective. Pratiquement tous les enfants avec diagnostic de FK ont été suivis dans les sept centres pédiatriques spécialisés en FK de la province. Une cohorte d'enfants chez qui un diagnostic de FK a été posé et qui ont été pris en charge par une équipe spécialisée au cours d'une période de cinq ans a été constituée. L'évolution clinique de ces enfants fut retracée à travers leurs dossiers médicaux pour une période de deux ans suivant leur prise en charge.

Les critères d'éligibilité devant être rencontrés pour inclusion dans la cohorte à l'étude étaient les suivants :

- enfants résidant au Québec chez qui un diagnostic de FK, classique ou atypique, a été posé avant l'âge de 18 ans, et
- prise en charge par l'équipe médicale d'un des 7 centres pédiatriques spécialisés en FK au cours d'une période de cinq ans entre le 1^{er} avril 2008 et le 31 mars 2013.

Pour déterminer la date de prise en charge, la date de la première consultation dans une des cliniques externes de FK était recherchée dans un premier temps, après quoi une vérification était effectuée pour voir si l'enfant n'avait pas été hospitalisé dans les mois précédents pour procéder à la réalisation d'un bilan diagnostique face à une forte présomption de diagnostic de FK. Si tel était le cas, la date de cette hospitalisation était retenue comme date de prise en charge par l'équipe spécialisée en FK.

Pour retracer les sujets potentiellement éligibles, la collaboration des sept cliniques pédiatriques de FK de la province était requise. L'INSPQ a approché dans un premier temps les directeurs de ces cliniques qui ont donné un accord de principe. Ensuite, l'identification des patients a été confiée aux infirmières responsables de chaque clinique. Une collaboration s'est également établie avec le département des archives des divers centres, les critères d'éligibilité ayant été transmis à toutes les parties concernées. Les modalités précises de collaboration ont toutefois varié d'un centre à l'autre tel que décrit au chapitre 3.1. Une étape ultérieure de vérification de l'éligibilité était effectuée au moment de la collecte des données.

Comme la période d'éligibilité prenait fin avec les patients pris en charge au 31 mars 2013, un recul de 2 ans était en principe disponible pour tous les patients afin de documenter l'évolution du tableau clinique. Cette période d'observation est courte pour une maladie chronique comme la FK. Toutefois, un compromis devait être trouvé entre un suivi plus long et une période de recrutement assez récente pour refléter les pratiques de diagnostic actuelles. La période de suivi a pu être respectée pour la majorité des enfants. Les quelques cas d'observation de plus courte durée pouvaient être liés à un décès, une transition vers les cliniques adultes de FK, ou des suivis conjoints avec d'autres professionnels pour des enfants ayant une évolution favorable et résidant loin des centres spécialisés.

2.2 Collecte des données

Conformément à l'énoncé des objectifs de l'étude et au réaligement décrit plus haut, les issues d'intérêt sont l'errance diagnostique et thérapeutique, l'état clinique initial, ainsi que l'évolution de l'état clinique et l'utilisation des services hospitaliers au cours des deux années suivant la prise en charge spécialisée. Compte tenu des critères d'éligibilité adoptés, l'âge à la prise en charge spécialisée et la description de l'état clinique initial correspondent au moment de la prise en charge par une équipe spécialisée en FK. Celle-ci peut avoir lieu au cours d'une hospitalisation pour bilan diagnostique ou à la première visite en clinique externe de la FK s'il n'y a pas eu d'hospitalisation à cette fin.

2.2.1 ISSUES D'INTÉRÊT

Au départ, il n'était pas prévu de considérer séparément l'errance diagnostique et l'errance thérapeutique. Le délai diagnostique est un concept plus courant, bien qu'il ne soit pas défini de façon standardisée. La définition adoptée ici renvoie à l'intervalle entre l'apparition des symptômes et les premiers résultats suggestifs du diagnostic, l'âge au diagnostic correspondant, pour les fins de cette étude, à la date d'un premier test à la sueur positif ou intermédiaire. Le délai thérapeutique a été défini comme le laps de temps entre l'âge au diagnostic et la prise en charge par une équipe spécialisée en FK. La raison d'être de cette distinction est précisée au chapitre 4.2. Outre l'âge à l'apparition des symptômes, plusieurs autres éléments devaient être recherchés dans l'anamnèse, dont l'existence d'une prématurité, les signes d'appel et la recension de signes ou symptômes digestifs ou respiratoires au moment de la prise en charge spécialisée. Par signes d'appel, on entend les informations ou symptômes qui ont mené à l'initiation du bilan diagnostique pour la FK, comme l'existence d'une histoire familiale de FK, d'un iléus méconial ou d'autres symptômes compatibles avec un diagnostic de FK.

Les traceurs importants pour décrire et suivre l'état clinique des enfants avec FK sont :

- les paramètres staturo-pondéraux et nutritionnels;
- les infections des voies respiratoires;
- les signes d'atteinte pulmonaire;
- les signes d'atteinte hépato-biliaire.

La liste des variables à colliger pour ces issues cliniques a été établie sur la base de données de la littérature et de discussions avec des chercheurs et médecins spécialisés en FK. Au chapitre des paramètres staturo-pondéraux et nutritionnels, le poids, la taille et les prescriptions en enzymes pancréatiques ont été consignés aux trois mois environ tout au long de la période d'observation. Cette information est complétée par les résultats de dosage de l'élastase fécale et des vitamines D et E, ainsi que par l'ajout au traitement de la vitamine D. Les hospitalisations pour retard staturo-pondéral viennent jeter un éclairage complémentaire sur l'évolution staturo-pondérale des participants à l'étude.

Pour documenter les infections des voies respiratoires, les résultats des cultures des voies respiratoires ont été notés à intervalles réguliers lorsque disponibles. Les principales bactéries auxquelles nous nous sommes intéressés sont le *Pseudomonas aeruginosa* et le *Staphylococcus aureus*. La périodicité et les modalités de cette collecte d'information était dictées par la définition d'une colonisation chronique au *Pseudomonas aeruginosa*, comme décrit au chapitre 6.4. L'ajout au traitement chronique d'azithromycine, les hospitalisations pour surinfection ou exacerbation

respiratoire, les hospitalisations avec antibiothérapie intraveineuse et d'éventuelles antibiothérapies intraveineuses à domicile complètent le tableau des variables relatives à ces complications. Les épreuves fonctionnelles respiratoires ne sont généralement pas praticables chez les très jeunes enfants. On s'attendait donc à ce que peu de résultats de spirométrie figurent aux dossiers médicaux des participants à l'étude. Toutefois, l'importance clinique et pronostique de l'insuffisance pulmonaire est telle qu'il ne pouvait être question d'en faire abstraction. Les seules autres variables ayant trait à l'atteinte pulmonaire, recommandées pour inclusion par les experts du domaine, sont l'ajout au traitement chronique de corticoïdes ou de mucolytiques en inhalation.

Pour objectiver l'atteinte hépato-biliaire, les rapports d'échographies abdominales ont été révisés. Les résultats de dosages de bilirubine et de transaminases ont été consignés, de même que les hospitalisations pour problèmes hépatiques ou biliaires et l'ajout au traitement chronique d'ursodiol. Enfin, l'utilisation des services hospitaliers a été examinée essentiellement sous l'angle de la fréquence des hospitalisations et du nombre total de jours d'hospitalisation au cours de la période d'observation. Les motifs d'hospitalisation fournissent en outre des informations complémentaires aux informations cliniques, biologiques ou fonctionnelles pour les issues cliniques, tel que décrit ci-dessus.

2.2.2 SOURCE ET PROCESSUS DE COLLECTE DES DONNÉES

La source d'information privilégiée pour la présente étude était constituée des dossiers médicaux détenus par les hôpitaux ayant des centres spécialisés en FK. Les dossiers médicaux recèlent en effet une gamme d'informations cliniques plus étendue que les banques médico-administratives. Compte tenu de l'éventail des variables recherchées, plusieurs sections des dossiers hospitaliers se devaient d'être examinées : les notes des cliniques externes de FK, les notes et feuilles sommaires des hospitalisations, les résultats de laboratoire, les rapports de radiologie et des épreuves fonctionnelles, les relevés de pharmacie, ainsi que les notes consignées en hôpital ou centre de jour. Avec l'implantation progressive de l'informatisation des données médicales dans les établissements de santé, une partie ou la totalité de ces sources pouvaient être informatisées, mais pas nécessairement intégrées dans un système informatique unique.

Trois archivistes médicales ont été recrutées pour la collecte des données à partir des dossiers médicaux et des systèmes d'information en place dans les hôpitaux avec un centre d'expertise en FK. Le travail des archivistes dans ces centres a été organisé avec l'aide des responsables des archives de ces hôpitaux ou les personnes-ressources désignées. Dans plusieurs centres, des autorisations nominales écrites pour l'accès aux dossiers médicaux et/ou aux systèmes informatiques ont été obtenues de la part des directeurs des services professionnels.

Les archivistes recrutées ont travaillé en étroite collaboration avec la coordonnatrice scientifique du projet. Pour préparer la collecte des données, des séances d'information ont eu lieu afin de s'assurer d'une bonne compréhension des objectifs du projet, de la nature et de la pertinence des données à recueillir. Les modalités pratiques de la collecte des données ont été précisées en tablant sur l'expertise des archivistes médicales et en tenant compte des informations recueillies au préalable auprès des infirmières, sur l'organisation des cliniques externes de FK, et auprès des personnes-ressources aux départements des archives dans chacun des centres. Un document d'information avait aussi été préparé pour chacune des variables, détaillant les informations cliniques pertinentes et les modalités de collecte d'information. Un tableau-synthèse a servi de rappel en ce qui a trait à la fréquence avec laquelle certaines informations devaient être colligées et aux intervalles à respecter le cas échéant.

Dans plusieurs hôpitaux, les personnes-ressources au département des archives ont offert une séance de formation à l'accueil des archivistes œuvrant pour le projet pour leur permettre de se familiariser avec l'organisation des dossiers médicaux et les systèmes informatiques en place. Tout au long de la collecte des données, un système de questions-réponses a été mis en place, entre les archivistes et la coordinatrice scientifique, pour que les situations posant un problème puissent être résolues le plus rapidement possible et afin que les solutions adoptées soient partagées entre les trois archivistes qui travaillaient généralement dans des hôpitaux différents. Les questions et réponses étaient donc consignées par écrit et compilées pour référence ultérieure dans le but d'harmoniser les pratiques. Pour les situations particulières qui ne nécessitaient pas de réponse à court terme, chaque archiviste avait un carnet de bord qui lui permettait de noter des informations additionnelles. Parmi celles-ci, figuraient notamment les valeurs de référence ou valeurs seuils des analyses de laboratoire retrouvées dans chacun des hôpitaux. Il pouvait aussi s'agir de renseignements susceptibles de teinter l'interprétation des données ou de jeter un éclairage sur la qualité des données recueillies. Ces informations ont été discutées, après la collecte des données, lors d'une séance de *debriefing* avec toute l'équipe travaillant sur le projet.

2.2.3 OUTILS D'EXTRACTION DES DONNÉES

Le questionnaire utilisé pour l'étude est présenté à l'annexe 1. Un prétest a été effectué avec une version préalable sur un nombre restreint de dossiers en raison des contraintes de temps. Quelques modifications y ont été apportées par la suite. Le questionnaire a servi à bâtir une base de données électronique sur fichier au format Access dans lequel la saisie des données a été faite directement. Des mesures de sécurité rigoureuses ont été mises en place pour préserver la confidentialité des données selon les normes en vigueur au Bureau d'information et d'études en santé des populations (BIESP) de l'INSPQ.

Le questionnaire est structuré de manière à faciliter la collecte des données à partir des différentes sources précitées, les analyses de laboratoire et les examens complémentaires étant regroupés, tout comme les variables ayant trait à la prise en charge ou aux hospitalisations par exemple. Une logique chronologique présidait aussi à la structure du questionnaire, pour ce qui est de l'anamnèse, des tests de confirmation diagnostique et du suivi clinique. Les dernières données colligées portaient sur la survenue de comorbidités et sur les variables caractérisant le type de FK, informations qui pouvaient être glanées tout au long de l'examen des dossiers médicaux.

La collecte d'informations nominales était indispensable pour vérifier si certains enfants avaient été suivis dans plusieurs centres de FK. Si le MSSS souhaite aller de l'avant avec la seconde phase du projet, ces informations serviront aussi au jumelage entre les données cliniques et médico-administratives. Une fois les vérifications requises effectuées, la banque de données a été scindée et les analyses ont été effectuées sur une banque de données anonymisées. Les informations nominales étaient strictement contrôlées et uniquement deux personnes du Bureau d'information et d'études en santé des populations (BIESP) de l'INSPQ y avaient accès, soit un statisticien et une technicienne de recherche.

2.3 Analyse

Les résultats présentés dans ce document sont essentiellement descriptifs. Pour chaque issue, les analyses de base sont stratifiées selon la classification diagnostique en FK classique ou FK atypique. Un autre sous-groupe présentant un intérêt particulier a été étudié plus à fond. Il s'agit du sous-groupe des enfants avec FK classique qui n'avaient pas de signes d'appel précoces conduisant au diagnostic. Les raisons motivant ce choix et les modalités de classification sont détaillées au chapitre 4.1. La plupart des analyses ont de plus été effectuées en fonction de l'âge à la prise en charge par l'équipe médicale spécialisée en FK.

2.3.1 TRANSFORMATION DES VARIABLES

Avant toute analyse, il a fallu transformer plusieurs variables lorsque les données brutes ne généraient pas une information interprétable ou utile. Pour pouvoir interpréter les paramètres staturo-pondéraux, par exemple, qui avaient été consignés de manière sériée pour des enfants dont l'âge pouvait varier de 0 à 18 ans, les données brutes ont été transformées en z-scores. Cette transformation permet d'obtenir des données standardisées pour l'âge et le sexe et de suivre si la croissance des enfants se rapproche ou s'écarte, au fil du temps, des valeurs attendues pour l'âge et le sexe. Cette démarche s'apparente à la pratique pédiatrique de suivi des courbes de croissance avec positionnement des observations sériées pour chaque enfant par rapport aux percentiles de la distribution pour un groupe d'enfants de la population générale du même sexe et du même âge. Les normes de l'OMS ont servi de référence pour cette transformation et des macros SAS basé sur ces normes étaient disponibles pour générer les z-scores à partir de la date de naissance, de la date de chaque mesure et des données brutes de poids et de taille³. Cependant, ces macros ne permettent pas de calculer les z-scores pour le poids chez les jeunes âgés de plus de 10 ans. L'utilitaire Excel (anthroclaccdc.xlsx) disponible sur le site du British Columbia Children's Hospital⁴ a permis de produire les z-scores du poids pour ces enfants.

Pour ce qui est de la prescription des enzymes pancréatiques, prescription qui vise à compenser pour l'insuffisance pancréatique et à prévenir la malabsorption, l'intérêt premier était de regarder comment les doses prescrites évoluaient au cours du temps. En effet, une augmentation du dosage peut signifier que l'insuffisance pancréatique s'aggrave ou s'avère difficile à contrôler, alors qu'une évolution favorable est caractérisée par une réduction des doses requises, par kg de poids, quand l'enfant avance en âge. Pour déceler des modifications significatives dans les doses prescrites au fil du temps, il a fallu intégrer les données sur les préparations commerciales prescrites, les doses, les modalités de prescription et le poids des enfants au moment de chacune des prescriptions afin d'exprimer toutes les mesures en unités de lipase par kg par jour. De plus amples détails sont fournis au chapitre 6.3.1. Par la suite, des graphiques individuels des doses prescrites en fonction du temps ont été tracés; la courbe, ou l'équation de régression, la mieux ajustée à ces distributions a été calculée par SAS. Ces courbes ont ensuite fait l'objet d'un examen visuel pour déterminer si les tendances observées témoignaient de prescriptions stables, à la baisse ou à la hausse, ou encore, si des courbes en U ou en U inversé étaient observées. Enfin, ces informations ont été regroupées en deux profils de prescription : profil stable ou à la baisse (incluant les tendances en U inversé) versus prescription à la hausse (incluant les courbes en U).

³ Pour les jeunes de 0 à 5 ans : <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>; pour les 5 à 19 ans : <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.

⁴ <http://www.bcchildrens.ca/health-professionals/clinical-resources/endocrinology-diabetes/tools-calculators>.

Enfin, en l'absence d'information pertinente à cet égard dans la majorité des dossiers médicaux, il a fallu procéder à une classification des sujets à l'étude selon leur statut pancréatique et selon le type de FK. Ces informations sont en effet des variables clés pour les analyses stratifiées dans la mesure où il s'agit des meilleurs indicateurs disponibles pour apprécier la gravité de la FK. La classification relative au statut pancréatique a été reconstituée notamment à partir des résultats des dosages de l'élastase fécale et à partir de la prescription des enzymes pancréatiques. La classification en FK classique versus atypique repose sur les résultats des tests diagnostiques, test à la sueur et génotype, mais aussi sur le statut pancréatique. De plus amples informations sur les modalités de classification sont fournies au chapitre 3.2, après la présentation de certaines notions indispensables sur la nature des génotypes recensés dans la population à l'étude.

2.3.2 ANALYSES DESCRIPTIVES

Même si des mesures de validation avaient été intégrées à la base de données Access pour prévenir les erreurs de saisie des données, concernant certaines dates par exemple, un examen préliminaire de la cohérence des données a été effectué et les distributions des variables ont été examinées à la recherche de valeurs extrêmes ou discordantes. Les vérifications requises ont été effectuées en collaboration avec les archivistes, ce qui a nécessité à plusieurs occasions une validation dans les dossiers médicaux. Un petit nombre de valeurs manquantes ont aussi été comblées de la sorte ou par extrapolation, lorsque des données de poids ou de taille étaient disponibles à une date antérieure et ultérieure par exemple. Le logiciel SAS, version 9.4, a été utilisé pour produire tous les résultats d'analyses, tandis que les figures ont été principalement produites en Excel.

Les analyses descriptives de l'ensemble des variables sont basées sur le calcul de proportions pour les variables catégoriques, et de moyennes et de médianes pour les variables continues. La population à l'étude comporte en principe l'entièreté des enfants avec FK pris en charge au Québec pendant la période de recrutement considérée et non un échantillon de celle-ci. La période couverte par la présente étude n'est pas nécessairement considérée comme représentative des périodes qui l'ont précédé, dans la mesure où les pratiques, sur le plan diagnostique notamment, ont évolué au cours du temps. Peu d'analyses comparatives ont été effectuées à cause du manque de puissance statistique. En effet, le faible nombre de sujets dans certaines combinaisons de variables de stratification limite la capacité de déceler des différences statistiquement significatives même si elles existent. De plus, les prérequis statistiques d'indépendance entre les groupes n'auraient pas été rencontrés pour certaines comparaisons (FK classique versus FK classique sans signes d'appel précoces, par exemple). Pour les analyses bivariées réalisées, on a eu recours aux tests statistiques suivants, dépendant de l'issue et de la taille des cellules : test Chi-carré, test exact de Fisher, ou test T. Le seuil de signification statistique retenu pour toutes les analyses est de 5 % ($p < 0,05$) et des intervalles de confiance à 95 % ont été présentés. Lorsque des comparaisons de moyennes étaient examinées, des tests d'homogénéité de la variance ont été effectués au préalable.

Les taux d'hospitalisations et les durées cumulatives d'hospitalisation en deux ans de suivi ont été comparés à ceux de la population générale d'enfants du même âge. Pour chaque participant à l'étude du groupe FK classique, environ 2500 individus ayant le même âge, au cours de la même année calendrier, ont été sélectionnés au hasard dans le fichier d'inscription des personnes assurés (FIPA) et leurs hospitalisations ont été dénombrées dans la banque MED-ECHO pour une période de deux ans. Un ratio a alors été calculé en divisant le taux d'hospitalisation annualisé des enfants participants à l'étude par le taux d'hospitalisation annuel de cette cohorte d'enfants issus de la population générale et appariés pour l'âge et l'année. Une démarche semblable a été effectuée pour les durées médianes et moyennes des hospitalisations.

2.3.3 ANALYSES MULTIVARIÉES

Des analyses multivariées ont été menées avec pour variables dépendantes les paramètres staturo-pondéraux. Il s'agit en effet d'une des issues cliniques primordiales pour caractériser l'état clinique lors de la prise en charge spécialisée et l'évolution de l'état clinique, pour laquelle des données de bonne qualité étaient disponibles pour la quasi-totalité de la population à l'étude. Des analyses de régression logistique ont été réalisées pour l'occurrence des retards statural et pondéral (définis par des z-scores < -2 versus ≥ -2), autant au moment de la prise en charge spécialisée qu'à la fin de la période de deux ans d'observation. Les variables indépendantes intégrées aux modèles étudiés comportaient le sexe, la prématurité, l'âge à la prise en charge spécialisée (catégorisé en plus ou moins de 6 mois), ainsi que le statut pancréatique ou les caractéristiques génotypiques (définies comme homozygotie pour la mutation F508del versus tout autre génotype). La survenue d'infections des voies respiratoires au *Pseudomonas aeruginosa* (définie comme < 2 versus ≥ 2 cultures positives en 2 ans de suivi) a aussi été prise en compte pour les analyses centrées sur les paramètres staturo-pondéraux à la fin de la période de suivi. Aucune analyse de type « séries chronologiques » prenant en compte toutes les données colligées à différents moments pour le poids et la taille n'a été effectuée.

3 Principales caractéristiques de la population à l'étude

Pour être en mesure de documenter le phénomène de l'errance diagnostique chez les enfants atteints de FK, il importe de bien cerner cette population et de pouvoir discerner au sein de celle-ci les enfants appartenant à divers sous-groupes pouvant avoir des parcours cliniques et des expériences différentes sur le plan des démarches diagnostiques. À la fois les processus de recrutement et de catégorisation des sujets à l'étude revêtent donc une grande importance à cet égard.

3.1 Population éligible et population à l'étude

La population éligible pour la présente étude comportait, tel que décrit plus haut, les enfants résidant au Québec chez qui un diagnostic de FK avait été posé avant l'âge de 18 ans et qui avaient été pris en charge par l'équipe médicale d'une des 7 cliniques spécialisées en FK entre le 1^{er} avril 2008 et le 31 mars 2013. Autant les enfants avec un diagnostic de FK classique que ceux avec un diagnostic de FK atypique devaient être inclus. Ces critères d'éligibilité avaient été transmis aux personnes-contact pour l'étude aux archives et aux infirmières responsables des cliniques externes de FK dans chacun des sept centres hospitaliers concernés. Une période de recrutement plus étendue, avec ajout de 3 mois avant et après la période ciblée, avait été prévue pour la première étape de sélection. En définitive, une liste des enfants vus en clinique externe de FK ou en hospitalisation entre le 1^{er} janvier 2008 et le 30 juin 2013 leur avait été demandée.

Dans la plupart des centres, une collaboration s'est établie entre la personne-ressource aux archives et l'infirmière pour dresser une liste de sujets potentiellement éligibles. Les modalités adoptées pour l'élaboration de cette liste pouvaient cependant varier d'un endroit à l'autre. Tantôt, l'infirmière disposait déjà d'une liste d'enfants suivis à la clinique de FK ou était en mesure de la produire à partir des dossiers ou fichiers de la clinique; tantôt, l'archiviste extrayait, dans un premier temps, des bases de données hospitalières une liste d'enfants ayant fréquenté la clinique de FK ou ayant été hospitalisés avec un diagnostic primaire ou secondaire de FK. Dans un second temps, l'infirmière et/ou l'archiviste procédaient à une première étape de validation de l'éligibilité sur la base de l'âge au diagnostic et de la période de recrutement. Les infirmières de tous les grands centres avaient signalé que les enfants avec FK atypique seraient aussi inclus dans les listes, dans la mesure où ceux-ci étaient également vus en clinique externe de FK, même si ce n'était qu'à l'occasion, le suivi régulier se faisant parfois ailleurs.

Dans tous les cas, une seconde étape de validation de l'éligibilité était assurée par les archivistes recrutées pour l'étude. Tous les critères d'éligibilité étaient vérifiés. Plusieurs questions avaient d'ailleurs été insérées dans l'outil d'extraction des données à cette fin. Une attention plus particulière était accordée à la date de prise en charge par l'équipe spécialisée en FK, surtout pour les enfants vus au début et à la fin de la période de recrutement, afin de s'assurer de n'inclure que ceux ayant été vus pour la première fois par l'équipe spécialisée en clinique externe de FK ou en hospitalisation entre le 1^{er} avril 2008 et le 31 mars 2013.

Le tableau 1 dénombre les patients évalués pour éligibilité et les sujets considérés comme éligibles. Au total, 307 dossiers ont été consultés par les archivistes et 157 enfants ont été inclus dans l'étude. Au vu de la proportion des sujets retenus au final, qui varie de 25 % à 89 %, on peut dire que, selon les centres, la première étape de validation de l'éligibilité des sujets fut plus ou moins sélective. Les trois centres régionaux de FK, situés en Abitibi-Témiscamingue, dans le Bas-Saint-Laurent et au Saguenay-Lac-Saint-Jean, contribuent pour 9,5 % de la population à l'étude, la majorité des enfants étant suivis dans un des centres pédiatriques universitaires de la province. Pour deux enfants suivis

conjointement par deux centres, les diverses données recueillies ont été combinées en un seul dossier, en prenant en compte les dates de chaque entrée afin de ne pas dupliquer l'information. En ce qui a trait à la distribution des sujets sur la période de recrutement, entre 30 et 35 sujets éligibles étaient pris en charge au cours de chacune des quatre premières années, alors que 25 enfants étaient vus pour la première fois par une équipe spécialisée au cours de la dernière année de recrutement.

Tableau 1 Population évaluée pour éligibilité et population à l'étude

	Nombre de patients évalués pour éligibilité	Nombre de patients considérés comme éligibles
CHU Ste-Justine	57	51
CHUQ	56	45
CUSM	121	30
CHUS	28	16
Hôpitaux de Rouyn-Noranda, Chicoutimi et Rimouski	45	15
Total	307	157

La population à l'étude comprend donc 157 sujets, dont 82 garçons (52,2 %) et 75 filles (47,8 %). Sur les 155 enfants pour lesquels l'information était disponible, 30 enfants étaient nés avant 37 semaines de gestation, ce qui correspond à un taux de prématurité de 19,4 %. Une information sur la fratrie a pu être retracée pour 156 enfants et il s'avère que presque une famille sur cinq (19,2 % plus précisément) comptait plus d'un enfant atteint de FK. Ainsi, 27 enfants avaient un frère ou une sœur avec un diagnostic de FK et 3 enfants en avaient deux. Dans 14 familles, soit environ la moitié d'entre elles, un enfant plus âgé que l'enfant participant à l'étude était atteint de FK.

3.2 Enjeux liés à la distinction entre FK classique et atypique

L'idée d'inclure à l'étude aussi bien les enfants avec FK classique que ceux avec FK atypique découle de l'objectif général du projet qui doit contribuer à apprécier l'utilité du dépistage néonatal de la FK au Québec d'un point de vue populationnel. Cette visée implique qu'on souhaite estimer la proportion d'enfant avec FK qui est susceptible de bénéficier d'un éventuel dépistage néonatal. Il est généralement entendu que les enfants avec FK atypique ainsi que ceux qui sont diagnostiqués précocement en raison d'un iléus méconial ou d'une histoire familiale n'en bénéficieront pas au même titre que les enfants avec FK classique qui sont diagnostiqués plus tard. Il va donc de soi que les observations relatives aux enfants avec FK classique et avec FK atypique se doivent d'être présentées séparément. Ce dessein, fort simple en apparence, s'est heurté à deux embûches. D'une part, l'opinion des médecins quant au type de FK en cause n'a pas été retracée dans la vaste majorité des dossiers médicaux révisés; d'autre part, la définition même de FK atypique a évolué au fil du temps. Il a par conséquent fallu développer un algorithme pour procéder à la classification en FK classique versus FK atypique de manière cohérente et systématique. Avant de présenter cet algorithme, quelques notions concernant le spectre de la maladie et l'évolution des connaissances, de la nomenclature et des systèmes de classification sont passées en revue.

3.2.1 SPECTRE DE LA MALADIE

Comme pour beaucoup d'autres entités cliniques, les connaissances sur la FK ont évolué au cours du temps, la description initiale d'une maladie extrêmement sévère et rapidement fatale laissant place peu à peu à l'évidence qu'il existe un éventail de formes cliniques de FK de gravité variable, liées à la présence de variantes dans la séquence d'un même gène mais ayant des répercussions fonctionnelles différentes. Les manifestations cliniques caractérisant initialement la maladie étaient essentiellement l'iléus méconial, l'insuffisance pancréatique avec les problèmes de malabsorption et de croissance qui s'y rattachent, et l'insuffisance respiratoire qui finissait par compromettre la survie. Par la suite, il est apparu que la maladie peut se manifester plus tardivement que dans les formes de FK classique les plus typiques et peut se traduire au moment de l'apparition des symptômes par l'atteinte d'un seul organe plutôt que par une atteinte pancréatique et respiratoire concomitante. Sur le plan biochimique, certaines de ces formes plus tardives étaient associées à des résultats intermédiaires plutôt que franchement positifs aux tests à la sueur. Quant aux analyses génétiques, elles n'étaient pas toujours très poussées dans la mesure où, à l'origine, les résultats de ces tests n'étaient pas considérés essentiels à l'établissement du diagnostic; on se contentait alors souvent de rechercher les mutations les plus fréquentes dont la pathogénicité était connue. Le terme de FK atypique a dès lors été utilisé pour désigner les tableaux ne réunissant pas toutes les caractéristiques cliniques, biochimiques ou génétiques de la FK classique. Plusieurs autres vocables ont eu cours pour désigner des formes de FK non classique dont la dysfonction du gène CFTR ou le syndrome métabolique relié au CFTR (*CFTR-related metabolic syndrome* ou *CRMS*). On parle aussi de diagnostics équivoques de FK dans certaines circonstances ambiguës.

Avec un recours plus systématique à des analyses génétiques plus exhaustives, il est également apparu que plusieurs entités cliniques étaient associées à une prévalence plus élevée que dans la population générale de mutations dans le gène CFTR. Parmi celles-ci, mentionnons l'infertilité masculine liée à une absence bilatérale congénitale de canal déférent, les bronchiectasies disséminées de l'adulte et les pancréatites idiopathiques récurrentes (Bombieri, 2011; Cutting, 2015). Ces pathologies ont de ce fait été appelées des « maladies liées au gène CFTR » ou *CFTR-related diseases* (CFTR-RD). De plus, l'instauration du dépistage néonatal dans nombre de juridictions s'accompagne de modalités diagnostiques différentes, dans lesquelles la place accordée aux tests génétiques tend à être plus importante que dans le cadre de modalités diagnostiques chez un enfant symptomatique⁵. Si au départ, l'évolution clinique elle-même jouait un rôle influent dans la classification, les résultats des tests d'ADN occupent maintenant une part de plus en plus grande dans le processus. La mise en évidence plus fréquente par le dépistage néonatal de formes atypiques de FK et de génotypes de pathogénicité inconnue demeure un problème étant donné le manque d'études sur le devenir clinique des enfants ainsi dépistés. Pour l'heure, c'est la conception changeante des formes atypiques de FK qu'il convient de souligner.

La multiplication des appellations a été soulevée comme un enjeu et l'absence de consensus sur la définition des formes atypiques de FK est reconnue comme un frein aux comparaisons internationales et aux études collaboratives sur le sujet. Des efforts ont par conséquent été déployés pour uniformiser le vocabulaire et proposer des définitions consensuelles. Le terme *CFTR-related diseases* tend actuellement à être privilégié et l'abandon des autres termes comme celui de FK atypique est recommandé (Bombieri, 2011). Ces démarches collaboratives ont aussi permis de mettre de l'avant deux constats importants concernant les connaissances actuelles sur le spectre de la maladie. D'une part, il est impérieux de concevoir la FK comme un véritable continuum clinique,

⁵ Les figures 1 et 2 de la Synthèse des connaissances produite par l'INSPQ en 2012 illustrent respectivement un protocole diagnostique après dépistage néonatal positif et un protocole diagnostique sur symptômes (INSPQ, *Synthèse des connaissances*, 2012).

continuum pour lequel l'échelle de la gravité et l'échelle de la précocité des manifestations cliniques sont inversement corrélées; d'autre part, il faut reconnaître l'existence d'un chevauchement entre la FK dite classique et les formes de FK dites atypiques (Bombieri, 2011).

3.2.2 ÉVOLUTION DES CONNAISSANCES, DE LA NOMENCLATURE ET DES SYSTÈMES DE CLASSIFICATION

La vitesse à laquelle les nouvelles connaissances génétiques ont été produites au cours des dernières décennies est phénoménale. La FK n'y échappe pas : plus de 25 ans après la description de la première mutation dans le gène *CFTR*, de nouvelles mutations viennent en permanence s'ajouter à la liste. Une telle explosion de découvertes requiert une solide gestion des données et des connaissances et demande à l'occasion des réorganisations d'envergure. Dans cette optique, la Human Genome Variation Society a proposé l'adoption d'une nomenclature uniforme pour toute variante de la séquence du génome. Cette nouvelle nomenclature est basée sur la structure de l'ADN et s'appuie sur les séquences reconnues pour chaque gène (Den Dunnen, 2016). Pour éviter toute confusion en période de transition, les différentes nomenclatures, c.-à-d. la nomenclature traditionnelle, celle basée sur la structure des protéines et celle basée sur la structure de l'ADN, sont encore souvent utilisées ensemble, tel qu'illustré au tableau 1A de l'annexe 2.

Dans le cas présent, le partage des informations concernant les mutations a débuté dès 1989 par la mise sur pied d'un consortium de recherche, et ensuite, par la mise en ligne d'une base de données par l'Hospital for Sick Children de Toronto. La *Cystic Fibrosis Mutation Database* (ou CFTR1) visait à fournir à l'ensemble de la communauté de recherche en FK une information à jour sur chacune des mutations identifiées dans le gène *CFTR*, parfois assortie d'une brève information sur les patients chez qui ces mutations ont initialement été décelées et sur les premières publications y afférant. En avril 2011, 2009 mutations y étaient recensées.

En 2011, la collaboration internationale s'intensifiait avec l'initiative CFTR2 ou *Clinical and Functional Translation of CFTR*⁶. La base de données CFTR2, maintenue par l'Université Johns Hopkins, a pris le relais de la banque CFTR1. L'objectif n'est plus juste de colliger l'information génétique, mais bien de contribuer à élucider la corrélation génotype-phénotype par la mise en commun des informations cliniques et des informations fonctionnelles relatives aux mutations. À l'été 2016, la base de données comprenait des informations cliniques et fonctionnelles sur 308 mutations parmi les plus fréquentes. Les signes cliniques et symptômes associés à une mutation ou à un génotype⁷ sont basés sur les informations cliniques de plus de 88 000 patients faisant partie de registres nationaux aux États-Unis, au Canada et en Europe. Les informations fonctionnelles reposent sur des analyses de la quantité et du fonctionnement de la protéine *CFTR*. Ces épreuves fonctionnelles visent à élucider le mécanisme causal et à déterminer le potentiel pathogène des variantes dans la séquence du gène. La base CFTR2 ne contient des renseignements que sur environ 300 mutations sur plus de 2000 mutations décrites; cet écart témoigne du fait que les scientifiques jugent ne pas disposer de suffisamment d'informations sur les autres mutations pour les rendre accessibles au public. La pathogénicité demeure donc inconnue pour la majorité des mutations, alors qu'aux yeux des patients, des cliniciens et du public l'information génétique recelait au départ la promesse d'une plus grande utilité sur le plan de la distinction entre les différentes formes de FK, voire de l'établissement d'un pronostic.

⁶ L'initiative est dirigée par des scientifiques de l'Université Johns Hopkins (Baltimore, É-U.), du Hospital for Sick Children de Toronto et du Centre de FK de Vérone (Italie), mais elle compte sur la collaboration d'un vaste réseau international de cliniciens et chercheurs.

⁷ Les informations cliniques fournies pour chaque mutation comprennent, par exemple, le nombre de sujets répertoriés avec la mutation ou le génotype, les valeurs moyennes obtenues au test à la sueur, la proportion de ces sujets avec une insuffisance pancréatique et la proportion de ces sujets avec cultures positives au *Pseudomonas aeruginosa*.

Un système de classification du génotype en cinq classes a été développé sur la base de l'effet de la mutation sur la protéine *CFTR*. Les classes I à III, qui affectent respectivement la synthèse, la maturation et la régulation de la protéine, résultent en l'abolition de la fonction de la protéine *CFTR*, alors que les classes IV et V se traduisent par une expression résiduelle et une fonction réduite de celle-ci. Alors que les patients homozygotes ou hétérozygotes composites pour des mutations de classe I à III sont en général plus sévèrement atteints que ceux ayant au moins une mutation des classes IV ou V, ces corrélations génotype-phénotype ne tiennent la route que d'un point de vue populationnel. Cette classification est maintenant surtout considérée comme un outil de recherche n'ayant pas le potentiel de déboucher sur un outil de prédiction du pronostic à l'échelle individuelle.

Une révision du système de classification des mutations s'imposait par conséquent, l'accent devant être mis sur les conséquences cliniques du génotype. Castellani et collaborateurs proposaient notamment d'établir une distinction entre les mutations causant la FK, les mutations impliquées dans les maladies liées au gène *CFTR* (*CFTR*-RD), les mutations sans conséquences cliniques connues et les mutations aux conséquences incertaines ou non vérifiées. L'initiative *CFTR2* propose une classification du potentiel pathogène en 3 catégories pour les mutations figurant dans leur banque de données : les mutations causales (*CF-causing* ou *CF-C*), les mutations à conséquences cliniques variables (« *Variable Clinical Consequences* » ou *VCC*) et les mutations non causales (*Non CF-causing* ou non *CF-C*). Il est précisé toutefois que les mutations dites « non causales » peuvent, dans certains cas, être associées au *CFTR*-RD⁸. Cette classification repose sur les informations cliniques et fonctionnelles (*Clinical and Functional Translation of CFTR* (*CFTR2*), 2015). Rappelons que les variantes de pathogénicité inconnue ne sont pas comprises dans la banque de données mise en ligne.

3.2.3 GÉNOTYPES RÉPERTORIÉS DANS LA POPULATION À L'ÉTUDE

Afin de pouvoir procéder à la classification de la population à l'étude en FK classique versus *CFTR*-RD, chacune des mutations retrouvées dans cette population a dû être classée en fonction des connaissances sur sa pathogénicité. La plupart des renseignements nécessaires à cet effet ont été obtenus dans la banque de données *CFTR2*. Quelques mutations n'y figuraient pas cependant. Il en va ainsi de deux mutations, l'allèle complexe p.[D443Y;G576A;R668C] et la mutation F508C⁹ qui furent considérées comme non causales. En effet, Castellani et collaborateurs les classent parmi les mutations non causales ou associées aux *CFTR*-RD (Castellani 2008). Enfin, l'avis d'experts en génétique et en FK a été demandé pour élucider la situation pour quelques variantes résiduelles. Une mutation non-sens, G194X selon l'ancienne nomenclature, fut considérée comme causale, puisque les mutations non-sens entraînent un arrêt de la translation. Plusieurs autres variantes ont été classées parmi les mutations de pathogénicité inconnue parce qu'aucune information précise n'a pu être retracée à leur sujet.

En bout de ligne, 26 mutations causales différentes ont été répertoriées (Q17). Le tableau 1A de l'annexe 2 en dresse la liste. Seulement trois mutations à conséquences cliniques variables ont été recensées : la mutation R117H;7T et deux polymorphismes de l'intron 8, soit la variante 5T et la variante 5T;TG12. Outre les deux mutations mentionnées plus haut, deux autres variantes furent considérées comme non causales, soit la mutation S1235R et le polymorphisme de l'intron 8-7T.

⁸ Dans ce document, les termes « mutations causales » et « mutations non causales » seront retenus pour simplifier le texte. Il ne faudra pas perdre de vue, toutefois, que ces dénominations ont été élaborées en ayant en tête leur implication dans la genèse de la FK classique. En témoigne le fait que les mutations dites « non causales » peuvent être associées au *CFTR*-RD. Les termes anglais de « *CF-causing* » et « *non CF-causing* » sont plus clairs à cet effet que leur traduction française.

⁹ F508C correspond à l'ancienne nomenclature. Les synonymes sont p.Phe508Cys et c.1523T>G selon la nomenclature basée sur la structure de la protéine et celle de l'ADN, respectivement.

Enfin, 4 variantes de pathogénicité inconnue viennent compléter la liste des variantes observées dans la population à l'étude.

Plusieurs difficultés liées à l'évolution des connaissances méritent d'être soulignées. La mutation L206W, par exemple, figurait en 2008 parmi les mutations à conséquences cliniques variables selon Castellani et collaborateurs (Castellani, 2008), alors qu'elle est depuis 2012 considérée comme une mutation causale suite aux analyses fonctionnelles soutenues par l'initiative CFTR2 (*Clinical and Functional Translation of CFTR* (CFTR2), 2015). Il s'agit d'une mutation généralement associée à un tableau clinique d'apparition tardive sans insuffisance pancréatique et sans élévation marquée du dosage du chlore au test à la sueur, de sorte que les patients avec de telles mutations étaient fréquemment considérés comme ayant une forme atypique de FK même si l'évolution ultérieure pouvait s'accompagner d'infections au *Pseudomonas aeruginosa*, par exemple¹⁰. Avec une emphase plus importante mise sur les tests d'ADN, la classification de ces sujets pourrait être revue, dépendant de la seconde mutation en présence.

Les polymorphismes, c.-à-d. les variantes de la séquence des nucléotides qui sont présents chez plus de 1 % de la population générale, étaient considérés jusqu'il y a peu comme n'ayant pas de conséquences cliniques. Les avis ont évolué à cet égard suite à une compilation plus systématique des phénotypes. Certaines variantes de l'intron 8 du gène CFTR sont maintenant considérées comme des variantes à conséquence clinique variables lorsqu'elles sont associées à une mutation causale, alors que d'autres variantes localisées au même endroit sont vues comme non causales. Cette évolution dans les connaissances peut expliquer que certains enfants, qui étaient au départ identifiés comme porteurs hétérozygotes d'une seule mutation, ont pu voir un diagnostic de FK établi au bout de plusieurs années en raison du nouveau statut accordé à un polymorphisme initialement jugé non contributif à la maladie.

Enfin, parmi les mutations pour lesquelles aucune information n'a encore été postée sur le site de l'initiative CFTR2, se retrouve une mutation décrite de longue date au Québec mais possiblement peu répandue ailleurs¹¹. La mutation 3199del6 est en effet incluse dans le panel des 72 mutations recherchées par le laboratoire de l'Université McGill à des fins diagnostiques et elle figure parmi les 5 mutations recherchées pour les tests de porteurs offerts en anténatal, initialement au Saguenay-Lac-Saint-Jean et dans Charlevoix. De plus, la littérature fait état d'un allèle complexe dans lequel les mutations I148T et 3199del6 sont trouvées sur le même chromosome (en *cis*). Or, dans ces publications, la mutation I148T est vue comme non causale (Castellani, 2008). Les experts consultés ont, malgré tout, opté pour une position prudente à l'égard de la mutation 3199del6 en la classant parmi les variantes de pathogénicité inconnue, dans la mesure où les conséquences des petites délétions sont plus difficiles à prévoir.

¹⁰ À titre d'exemple, 22 % des 234 patients avec une mutation L206W et une mutation F508del répertoriés dans la banque de données CFTR2, âgés de 20 ans en moyenne, avaient déjà eu au moins une infection au *Pseudomonas aeruginosa* par le passé et étaient colonisés par ce germe au moment de leur enregistrement dans la banque (*Clinical and Functional Translation of CFTR* (CFTR2), 2015).

¹¹ D'après Castellani et collaborateurs, les mutations L206W et 3199del6, possiblement plus fréquente au Québec qu'ailleurs, sont des mutations d'origine hispanique (Castellani, 2008).

3.2.4 ALGORITHME DE CLASSIFICATION

Au fil du temps, plusieurs groupes d'experts, autant en Amérique du Nord qu'en Europe, ont proposé des critères diagnostiques pour la FK (Farrell, 2008; Mayell, 2009). Bombieri et collaborateurs font état de cet historique (Bombieri, 2011). Ces auteurs rappellent aussi que dans la majorité des cas le diagnostic de FK ne pose pas de difficultés, mais que le diagnostic et la distinction entre FK classique et CFRT-RD peuvent être problématiques pour un petit nombre de patients. L'objectif poursuivi ici n'est pas d'élaborer un système de classification apte à résoudre les problèmes rencontrés en clinique mais uniquement de procéder à une classification des sujets à l'étude avec les données disponibles et aux fins des présentes analyses. Cette classification devrait reposer sur un compromis raisonnable entre les connaissances en vigueur au moment de la prise en charge spécialisée de ces enfants et des connaissances actuelles, y compris des systèmes de classification des mutations ci-haut décrits.

Si les critères diagnostiques varient quelque peu selon les auteurs et l'époque, il n'en demeure pas moins que les informations utilisées à cet effet sont généralement semblables. Au-delà des résultats des tests diagnostiques, tests à la sueur et tests d'ADN, les principales informations cliniques sont l'existence ou non d'une insuffisance pancréatique et, pour certains auteurs, la colonisation au *Pseudomonas aeruginosa*. Cette dernière information n'a pas été prise en compte ici. De plus, comme l'objet du présent projet est d'examiner l'errance diagnostique, il ne pouvait être question de retenir aux fins de la classification des informations concernant la précocité ou l'étendue des symptômes, sous peine de raisonnement circulaire, même si ces éléments comptent en pratique clinique.

Catégorisation des variables-clés

Pour les variables-clés, il a fallu procéder à une catégorisation préalable des résultats avant de pouvoir procéder avec l'algorithme de classification en formes classiques de FK versus CFTR-RD. Chaque mutation ayant déjà été classée en fonction de son potentiel pathogène comme décrit ci-dessus, les génotypes ont par la suite été regardés pour déterminer si deux mutations causales étaient présentes ou s'il y avait une combinaison de mutations causales, non causales ou à conséquences cliniques variables. Dans quelques cas où il n'y avait pas de résultats de tests d'ADN au dossier médical, l'information a pu être compensée par la connaissance des mutations trouvées chez un membre de la fratrie ou chez les parents.

Pour les résultats des tests à la sueur, les valeurs de référence proposées en 2013 par le Comité d'assurance qualité biochimie¹² ont servi de base à la distinction entre dosages normaux, intermédiaires ou élevés du chlore (INSPQ, *Comité d'assurance qualité biochimie rapport annuel*, 2013). L'âge des enfants au moment des tests a été pris en compte puisque des normes différentes ont été recommandées, en conformité avec la littérature, selon que les enfants sont âgés de moins ou plus de 6 mois. Ainsi, pour les enfants de moins de 6 mois, une concentration de chlore ≤ 29 mmol/l correspond à un résultat normal et une concentration comprise entre 30 et 59 mmol/l à un résultat intermédiaire. Pour les enfants de six mois ou plus, un dosage ≤ 39 mmol/l est normal alors qu'un résultat intermédiaire renvoie à une concentration de 40 à 59 mmol/l. Dans les deux cas,

¹² Ce Comité s'est penché sur les recommandations relatives aux tests à la sueur à la suite des préoccupations exprimées, lors du Forum délibératif mené par l'INSPQ en novembre 2011, concernant les pratiques en vigueur au Québec en la matière (INSPQ, *Résumé des dialogues*, 2012). L'absence de standardisation des méthodes et le manque d'uniformité des normes avaient été plus particulièrement soulevés. Le Comité externe d'assurance qualité en biochimie avait alors mené une enquête auprès des laboratoires québécois en décembre 2012 et à nouveau en juin 2013 (INSPQ, *Comité d'assurance qualité biochimie rapport annuel*, 2013 et 2014).

un résultat n'est déclaré positif que si la concentration de chlore est égale ou supérieure à 60 mmol/l. Lorsqu'une quantité de sueur insuffisante a été prélevée après stimulation à la pilocarpine, le résultat ne peut être concluant. Les résultats des tests à la sueur effectués par mesure de conductivité plutôt que par dosage du chlore ne peuvent être interprétés selon les mêmes normes. Un seuil de positivité > 90 mmol/L a été adopté au vu des valeurs de référence qui ont été rapportées par les laboratoires pratiquant cette méthode¹³.

La détermination du statut pancréatique a, quant à elle, exigé une analyse de la cohérence entre les différentes questions y ayant trait : la question Q41 destinée à refléter l'avis des médecins sur l'existence ou non d'une insuffisance pancréatique, la Q21 portant sur le dosage de l'élastase fécale et la Q29 documentant la prescription d'enzymes pancréatiques tout au long de la période d'observation. L'interprétation de la Q41 a, malheureusement, prêté à confusion de sorte qu'il devenait impossible de faire la distinction entre les enfants pour lesquels les notes cliniques ne contenaient pas d'information sur le statut pancréatique et ceux que les médecins jugeaient ne pas avoir d'insuffisance pancréatique. Pour les 95 sujets pour lesquels une insuffisance pancréatique était notée au dossier, l'information demeurait fiable. Pour 10 enfants, aucune réponse n'avait été fournie à la Q41. Ces valeurs manquantes ont été comblées en tenant compte des résultats de l'élastase fécale et du profil de prescription des enzymes pancréatiques. Pour les 52 enfants restants, des discordances importantes étaient observées avec les variables Q21 et Q29. Un statut d'insuffisance pancréatique a été attribué à quinze enfants pour lesquels il y avait concordance entre un dosage abaissé d'élastase fécale et une prescription prolongée d'enzymes pancréatiques. Il en fut fait de même pour quatre enfants sans dosage d'élastase fécale au dossier mais qui avaient reçu des enzymes pancréatiques au cours du suivi. Au final, 122 enfants étaient considérés insuffisants pancréatiques.

Logique sous-tendant l'algorithme de classification

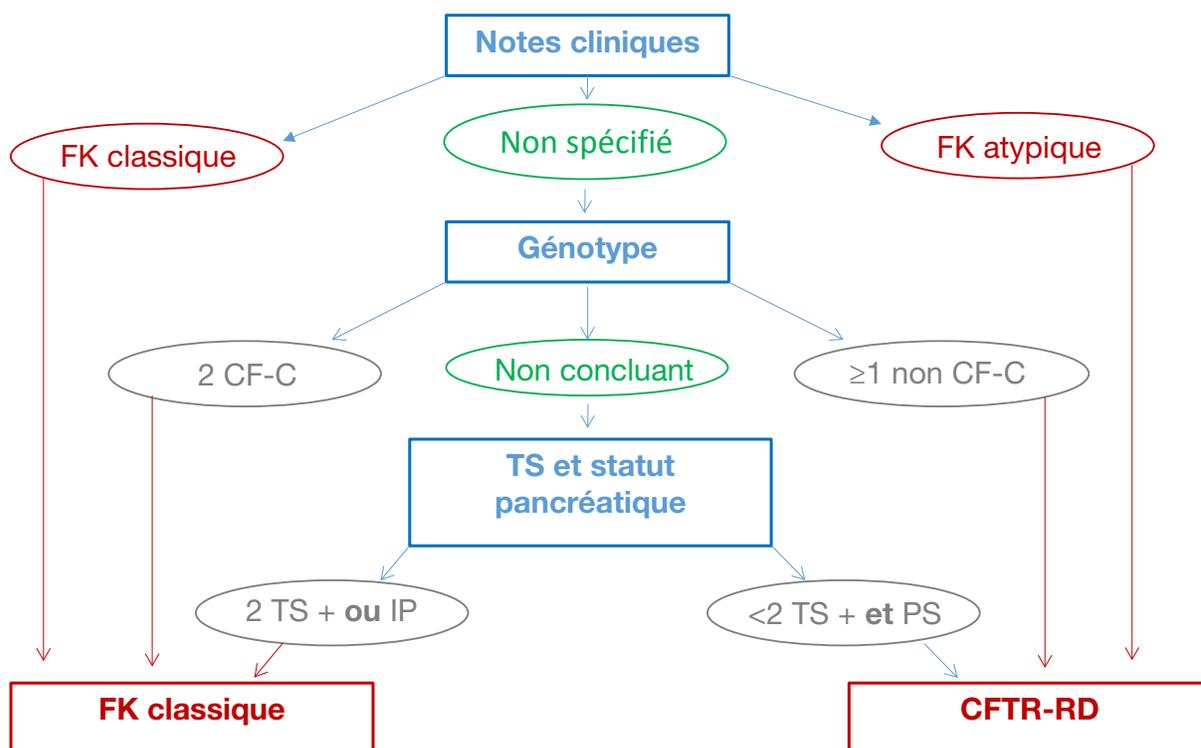
La conception évolutive des formes atypiques de FK a été mentionnée précédemment tout comme la tendance croissante de se fier davantage au génotype dans l'exercice de classification. Un exemple de cette tendance est la proposition faite en 2014 par Salinas et collaborateurs de considérer les enfants ayant au moins une mutation non-causale comme ayant un CFTR-RD (Salinas, 2016). Ces auteurs avaient suivi un groupe d'enfants dépistés en Californie pendant 2 à 6 ans et avaient conclu que ceux ayant une mutation causale et une mutation non causale avaient une évolution bénigne au cours de cette période de vie. Le corollaire d'une telle approche est de n'inclure les caractéristiques cliniques qu'en l'absence de conclusions fermes dérivées des tests diagnostiques. L'algorithme adopté pour le présent travail s'inspire de ces tendances. Toutefois, le jugement clinique des médecins suivant ces enfants a été respecté dans la mesure du possible.

L'algorithme de classification sur laquelle cette étude repose est présenté à la figure 1. Dans un premier temps, le jugement consigné dans les notes cliniques a été utilisé lorsque cette information était disponible. Les résultats des tests d'ADN ont été pris en compte dans un second temps, seulement lorsque les notes cliniques ne comportaient pas d'indication relative au type de FK. En présence de 2 mutations dites causales, on concluait à une FK classique; en présence d'une ou deux mutations non causales, on concluait à un CFTR-RD. Les résultats des tests à la sueur et le statut

¹³ Il est à noter que pour la majorité des enfants chez qui le ou les premiers tests à la sueur avaient été réalisés par mesure de conductivité, un contrôle a été effectué par dosage du chlore tel que recommandé par le Comité d'assurance qualité biochimie (INSPQ, *Comité d'assurance qualité biochimie rapport annuel*, 2013). Dans ces cas, la prise en compte des résultats initiaux pouvait tout au plus modifier le nombre de tests à la sueur positifs. Pour d'autres, seuls deux résultats de tests par mesure de conductivité figuraient au dossier. Il s'avère qu'avec l'algorithme décrit plus bas et compte tenu des autres éléments d'information disponibles, la prise en compte ou non de ces résultats ne modifiait toutefois pas la classification finale de ces enfants en FK classique ou CFTR-RD.

pancréatique n'intervenaient dans cette logique que lorsque l'information génotypique n'était pas concluante. On y avait donc recours dans l'une des 4 situations suivantes : 1) si aucune mutation n'était identifiée au dossier; 2) si une seule mutation causale avait été identifiée et qu'aucun autre résultat n'était retracé; 3) si une mutation causale était associée à une mutation à conséquences cliniques variables; ou 4) si une mutation causale était associée à une mutation de pathogénicité inconnue. Dans ces cas de figure, l'enfant était vu comme ayant une FK classique si 2 tests à la sueur étaient positifs **ou** s'il présentait une insuffisance pancréatique. À l'inverse, sa situation était vue comme relevant d'un CFTR-RD s'il n'y avait pas 2 tests à la sueur positifs au dossier **et** s'il n'avait pas d'insuffisance pancréatique.

Figure 1 Algorithme de classification en FK classique versus CFTR-RD

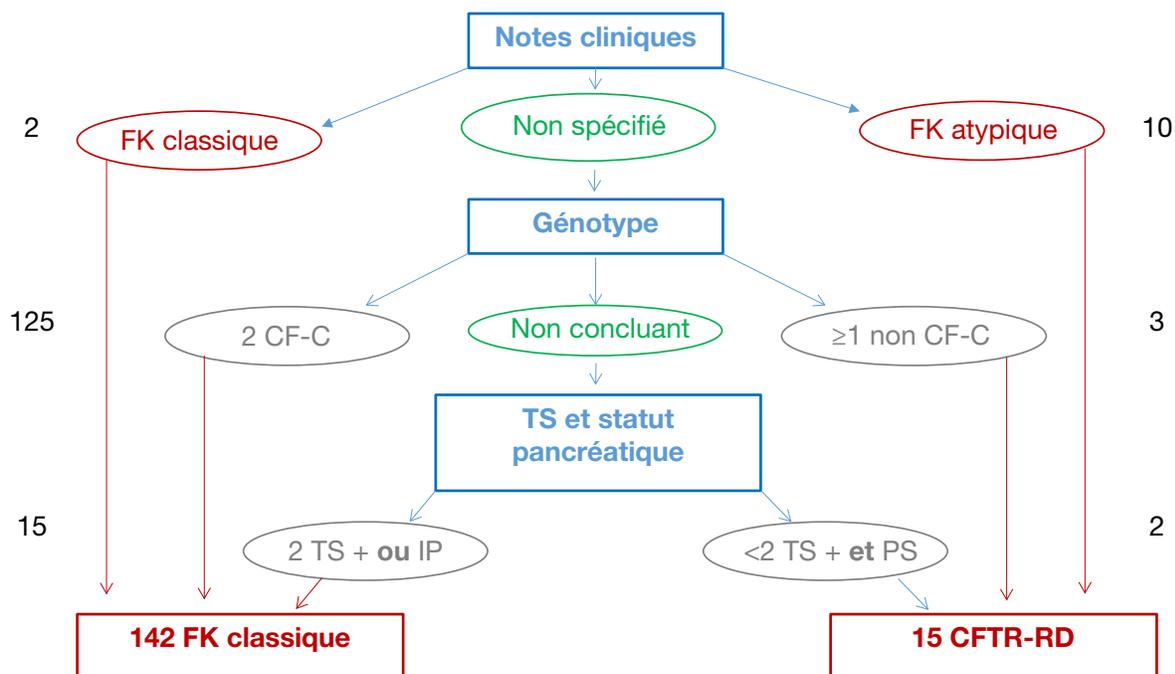


CF-C : Mutations causales – TS : Test à la sueur – IP : Insuffisance pancréatique – PS : Suffisance pancréatique.

3.3 Résultats de la classification et caractéristiques générales

Les résultats du processus de classification selon l'algorithme décrit ci-dessus est illustré à la figure 2. L'information relative au type de FK a été trouvée dans les notes cliniques pour un nombre limité d'enfants. Pour 2 enfants seulement, la mention de FK classique y figurait, tandis que pour 10 enfants, le médecin spécialisé en FK avait noté le diagnostic de CFTR-RD. Par contre, pour 125 enfants, la présence de deux mutations causales permettait de conclure à une FK classique et pour 3 enfants le diagnostic de CFTR-RD était évoqué en raison de la présence d'une ou deux mutations non causales. Restaient 17 enfants pour lesquels le génotype ne permettait pas à lui seul de conclure quant au type de FK. Deux d'entre eux étaient pancréato-suffisants et n'avaient pas deux tests à la sueur positifs, ce qui les classait parmi les CFTR-RD. À l'inverse, 15 répondaient à l'un ou l'autre des derniers critères les qualifiant pour une FK classique, soit deux tests à la sueur positifs, soit l'existence d'une insuffisance pancréatique.

Figure 2 Résultats du processus de classification en FK classique versus CFTR-RD



CF-C : Mutations causales – TS : Test à la sueur – IP : Insuffisance pancréatique – PS : Suffisance pancréatique.

Au terme de cet exercice de classification, on dénombre donc 142 enfants avec une FK classique et 15 enfants avec un CFTR-RD, ces groupes constituant respectivement 90,4 %, et 9,6 % de la population à l'étude. Au tableau 2 sont résumés certaines des caractéristiques principales de ces deux groupes. Certaines observations découlent du processus même de classification, comme le fait qu'aucun enfant avec CFTR-RD ne présente d'insuffisance pancréatique; d'autres dénotent le fait que la prise en compte des jugements cliniques, lorsqu'ils pouvaient être retracés dans le dossier médical, a pu introduire des incohérences avec le reste de la démarche¹⁴. Dans la discussion, nous reviendrons brièvement sur les modalités de classification, sur les enjeux de cohérence qui sont soulevés, et sur quelques modalités alternatives de classification et leurs conséquences sur l'évaluation de l'errance diagnostique.

¹⁴ Après discussions de ces incohérences avec un clinicien spécialisé en FK, il a été convenu que conserver la classification inscrite dans les notes cliniques était préférable.

Tableau 2 Caractéristiques principales des enfants avec FK classique

	Enfants avec FK classique (n = 142)
Insuffisance pancréatique	122 (85,9 %)
Deux tests à la sueur positifs	95 (66,9 %)
Au moins un test à la sueur positif	126 (88,7 %)
Deux mutations causales	126 (88,7 %)
Homozygotes F508del	54 (38,0 %)
F508del avec une autre mutation causale	55 (38,7 %)
Prématurité	23/142 (16,2 %)

Sur le plan du génotype, le groupe des enfants avec FK classique est donc surtout caractérisé par une majorité d'enfants avec deux mutations causales dont la plupart portent au moins une mutation F508del. Cependant, ce groupe compte aussi 11 enfants avec une mutation causale associée soit à une mutation à conséquences cliniques variable, soit à une variante de pathogénicité inconnue. De plus, il demeure 5 enfants pour lesquels aucun résultat d'analyse d'ADN ne fut retracé au dossier médical. Cette observation ne signifie pas nécessairement que les médecins n'étaient pas au courant des mutations présentes dans la famille. Les deux tiers des enfants avec FK classique avaient 2 tests à la sueur positifs. De plus, 28 enfants, soit 19,7 %, avaient un seul résultat de test à la sueur au dossier, sans autre résultat significatif disponible. Aucun résultat interprétable n'était retrouvé chez 12 enfants, soit 8,5 % du groupe¹⁵. Enfin, 7 enfants avaient soit un test positif parmi d'autres résultats intermédiaires ou normaux, soit seulement des résultats intermédiaires ou normaux.

Parmi les enfants avec CFTR-RD, 12 enfants avaient au moins une mutation causale. Celle-ci pouvait être associée à une mutation non causale, à une mutation de pathogénicité inconnue ou encore à une mutation aux conséquences cliniques variables. Dans quelques cas, une seule mutation connue figurait au dossier. En outre, quelques enfants avec deux mutations causales ont été inclus dans le groupe CFTR-RD sur la base des notes cliniques. Ces enfants avaient tous la mutation L206W associée à une autre mutation causale et ils avaient un ou plusieurs résultats intermédiaires aux tests à la sueur. En plus des quelques enfants qui avaient au moins un test à la sueur positif, le groupe CFTR-RD comptait 5 enfants n'ayant que des résultats normaux et 7 enfants n'ayant que des résultats intermédiaires. Enfin, il est à noter que si le taux de prématurité dans la population à l'étude est important, la proportion d'enfants avec CFTR-RD nés avant 37 semaines de gestation est particulièrement élevée, atteignant 53,8 % parmi ceux pour qui l'information était disponible.

¹⁵ Ces enfants avaient tous soit deux mutations causales, soit une insuffisance pancréatique.

4 Errance diagnostique et thérapeutique

Par définition, la période à laquelle l'errance diagnostique fait référence précède la prise en charge par une équipe spécialisée en FK. Les informations recherchées pour décrire le cheminement préalable de l'enfant devraient donc figurer dans l'anamnèse menée lors de la première consultation en centre de référence (ou clinique) de FK. Comme il arrive que l'équipe spécialisée en FK prenne en charge un enfant déjà hospitalisé avec une suspicion de FK ou qu'elle propose d'hospitaliser l'enfant afin de confirmer le diagnostic et d'entreprendre le traitement, ces informations peuvent se retrouver éparpillées sur plusieurs notes d'hospitalisation ou de consultation avec les médecins spécialisés en FK, voir avec d'autres professionnels de l'équipe. Les informations relatives à l'anamnèse dont il sera question dans ce chapitre sont les signes d'appel qui ont motivé le bilan diagnostique pour la FK (Q12) ainsi que l'âge à l'apparition des symptômes (Q13). Ces renseignements seront mis en relation avec les dates des tests à la sueur (Q15) et celle de la prise en charge spécialisée, que ce soit en clinique externe de FK ou en hospitalisation (Q10.3).

4.1 Signes d'appel et sous-groupes d'intérêt

Par signes d'appel, on comprend les informations ou symptômes rapportés par les parents ou les signes cliniques et les résultats de tests relevés par un professionnel de la santé qui ont mené à l'initiation du bilan diagnostique pour la FK. Comme plusieurs facteurs peuvent coexister, on s'intéressait ici au premier élément qui avait fait évoquer le diagnostic. Ainsi, l'histoire familiale précède la naissance, l'iléus méconial est constaté à la naissance, le dépistage néonatal est réalisé peu après la naissance¹⁶, et les symptômes peuvent survenir au cours des premières semaines ou mois.

Pour les fins de cette question, une histoire familiale positive faisait référence à un diagnostic de FK, suspecté ou confirmé avant la naissance du cas index, chez un frère ou une sœur ou chez un autre membre de la famille, mais aussi à la connaissance du statut de porteur des parents. Un diagnostic de FK posé chez un frère ou une sœur à la suite du diagnostic posé chez l'enfant participant à l'étude devait être consigné séparément. La connaissance du statut de porteur hétérozygote d'une mutation du gène CFTR chez les parents est possible, même s'il n'y a pas de personne apparentée atteinte, depuis que des tests génétiques pour 5 mutations ont été rendus disponibles pour les futurs parents qui souhaitent y avoir recours, principalement au Saguenay-Lac-Saint-Jean. Dans l'un ou l'autre cas, le diagnostic chez l'enfant avait pu être exploré davantage grâce au diagnostic prénatal (DPN). Cependant, d'autres indices peuvent à l'occasion mener à un DPN, par exemple l'observation d'un intestin hyperéchogène ou de calcifications intra-abdominales ou hépatiques à l'échographie prénatale de routine. Cette éventualité devait aussi être consignée sous une autre rubrique puisqu'elle ne dérive pas d'une information concernant l'histoire familiale.

Pour ce qui est des symptômes, l'éventail des possibilités est large : ictère néonatal prolongé; retard staturo-pondéral; infections respiratoires hautes ou basses récurrentes (y compris otites/sinusites); stéatorrhée ou autres problèmes digestifs (douleurs abdominales, ballonnement, flatulence, selles anormales, constipation, malabsorption, prolapsus anal). On ne cherchait pas à distinguer entre ces possibilités, mais l'iléus méconial constituait quant à lui un choix de réponse distinct.

La distribution des réponses obtenues pour tous les participants à l'étude est dévoilée au tableau 3. Le diagnostic avait été suspecté en raison d'un iléus méconial chez 23 enfants, soit chez 14,7 % des participants. Par ailleurs, une suspicion à l'échographie prénatale a servi de point de départ au bilan

¹⁶ Le libellé de la question précisait qu'il pouvait s'agir d'un dépistage néonatal réalisé ailleurs au Canada ou dans le monde.

diagnostique pour 3,8 % des enfants et une histoire familiale connue avant la naissance de l'enfant pour 9,6 % du groupe. Ensemble, ces trois catégories de réponses, liées à des signes d'appel survenus en période anté-, pré-, ou néonatale, concernaient 28 % des participants à l'étude.

L'apparition de symptômes, autres que ceux de l'iléus méconial, fut révélatrice chez 66,9 % des enfants et une histoire familiale portée à la connaissance des parents après la naissance du cas index déclencha la démarche diagnostique pour 5,1 % des enfants. Ces signes d'appel plus tardifs¹⁷ étaient donc présents chez 72 % des participants à l'étude. Chez les enfants avec une FK classique, la proportion d'enfants sans signes d'appel précoces est comparable (102/142 ou 71,8 %).

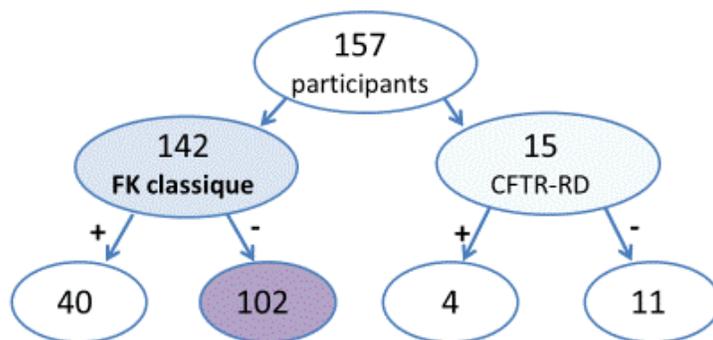
Tableau 3 Signes d'appel ayant motivé le bilan diagnostique pour la fibrose kystique (n = 157)

	Signes d'appel	Nombre d'enfants (%)	%
Signes d'appel précoces présents en période anté-, pré-, ou néonatale	Histoire familiale connue avant la naissance de l'enfant	15 (9,6 %)	28,0 %
	Suspicion à l'échographie prénatale	6 (3,8 %)	
	Iléus méconial (IM)	23 (14,7 %)	
Signes d'appel moins précoces	Symptômes (autres que IM)	105 (66,9 %)	72,0 %
	Histoire familiale révélée après la naissance de l'enfant	8 (5,1 %)	

L'existence de signes d'appel en période anté-, pré-, ou néonatale est susceptible de conduire à un diagnostic et à une prise en charge précoces, qu'il y ait ou non un dépistage néonatal. L'information sur les signes d'appel a par conséquent été utilisée pour classifier la population en plusieurs sous-groupes d'intérêt, lesquels seront largement utilisés pour présenter la suite des résultats. Cette classification est représentée à la figure 3. Les principaux résultats seront discutés pour les groupes d'enfants avec FK classique et avec CFTR-RD. Toutefois, des analyses plus fouillées seront présentées pour les 102 enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces qui sont les plus susceptibles de bénéficier d'un éventuel dépistage néonatal.

¹⁷ Nous verrons ultérieurement que l'apparition des symptômes peut en réalité s'échelonner sur un large éventail de classes d'âge.

Figure 3 Répartition de la population à l'étude en fonction du type de FK et de la présence ou de l'absence de signes d'appel précoces

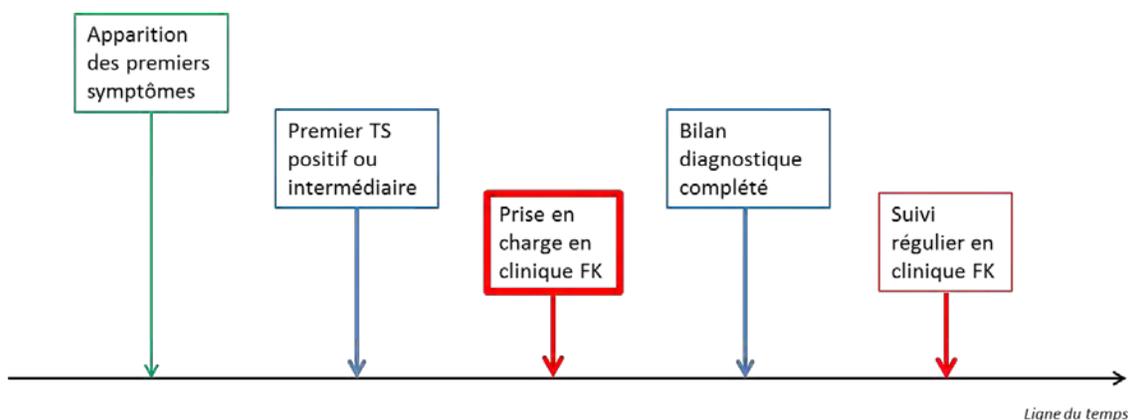


+ : avec signes d'appel précoces.
 - : sans signes d'appel précoces.

4.2 Définition des délais diagnostiques et thérapeutiques

La figure 4 superpose, de façon schématique, la chronologie de la démarche diagnostique et thérapeutique sur une ligne du temps¹⁸. À l'apparition des premiers symptômes peuvent se substituer d'autres signes d'appel. L'obtention d'un premier résultat de test à la sueur intermédiaire ou positif infléchit une orientation plus ciblée à la démarche diagnostique. Comme déjà décrit, le bilan diagnostique requiert habituellement la répétition du test à la sueur, la demande d'analyses génétiques et parfois d'autres examens complémentaires. Le bilan diagnostique n'est donc complété que plusieurs semaines, voire plusieurs mois, après l'instauration d'une prise en charge par l'équipe spécialisée en FK, laquelle poursuit ultérieurement son suivi régulier à une fréquence qui va dépendre de la sévérité de la maladie et de l'évolution clinique de l'enfant.

Figure 4 Ligne du temps et démarche diagnostique et thérapeutique

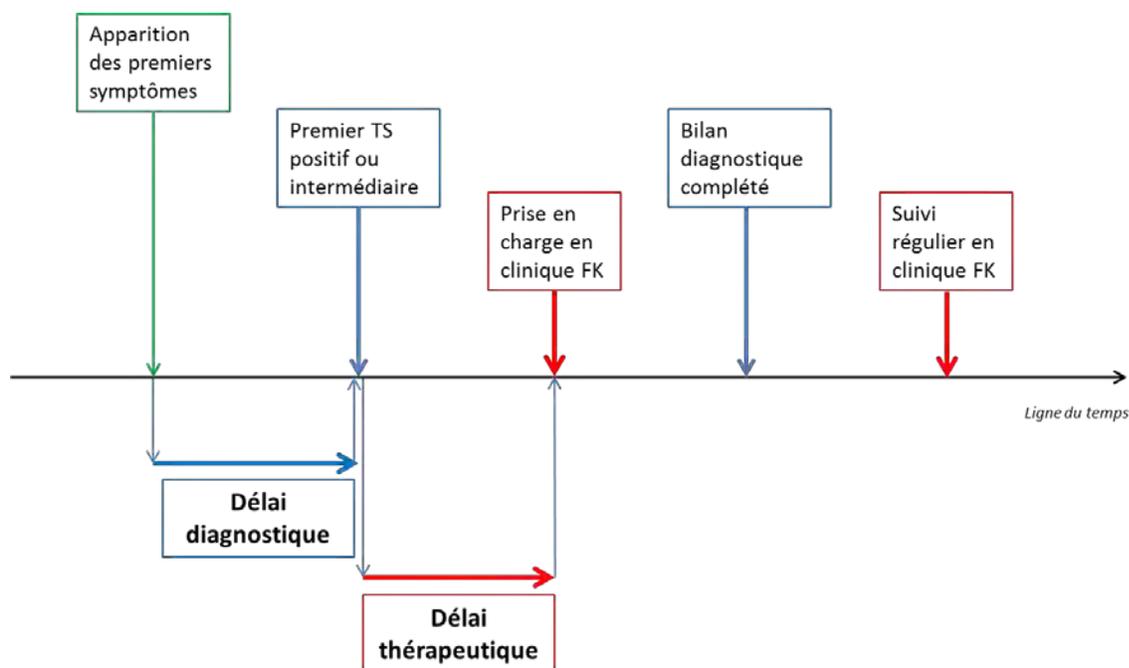


¹⁸ Les figure 4 et figure 5 ne visent pas à reproduire cette chronologie à l'échelle.

La figure 5 illustre les définitions adoptées pour les fins de cette étude en matière de délais diagnostiques et thérapeutiques. Le délai diagnostique correspond à l'intervalle entre l'apparition des symptômes et les premiers résultats suggestifs du diagnostic; le délai thérapeutique renvoie au laps de temps entre le premier test à la sueur avec un résultat positif ou intermédiaire et la prise en charge par une équipe spécialisée en FK. Si l'utilisation du concept d'errance diagnostique est répandue, les délais en cause ne font pas l'objet de définitions consensuelles dans la littérature. Les définitions adoptées ici sont fonction des spécificités de la démarche diagnostique propre à la FK et ne s'appliquent pas nécessairement à d'autres maladies.

Au départ, il n'avait pas été question de scinder la période correspondant à l'errance diagnostique en deux. Toutefois, lors de discussions autour des résultats préliminaires d'une étude basée sur les données de Fibrose kystique Canada (Mak, 2016), il est apparu que les auteurs avaient été surpris de constater que l'âge médian observé au diagnostic était de 4,9 mois comparativement à un âge médian à la prise en charge par une clinique externe de FK de 6,5 mois. Cet écart d'un mois et demi avait aussi interpellé les requérants du dossier. Afin de peaufiner l'étude de l'errance diagnostique, il a été proposé, par la suite, d'analyser séparément le délai diagnostique et le délai thérapeutique. Les termes retenus visent à rendre l'approche la plus transparente possible et il n'est point question ici d'étudier les responsabilités des divers acteurs impliqués dans l'établissement du diagnostic ou dans l'organisation de la prise en charge.

Figure 5 Délais diagnostiques et thérapeutiques



4.3 Âge à la prise en charge spécialisée

Dans les sections qui suivent, à la fois les moyennes et les médianes seront présentées, d'abord pour l'âge à la prise en charge spécialisée, ensuite pour l'âge au diagnostic et enfin pour l'âge à l'apparition des symptômes. Les moyennes et les médianes divergent généralement en raison de l'asymétrie des distributions de ces variables.

Les âges moyens et médians au moment de la prise en charge spécialisée sont indiqués pour plusieurs groupes d'enfants au tableau 4. Les données pour les enfants avec FK classique et avec CFTR-RD sont assez contrastées, comme on pouvait s'y attendre, avec un âge médian de 871 jours, soit environ 2 ans et 4 mois, pour les enfants avec CFTR-RD contre 146 jours, ou 4 ¾ mois, pour les enfants avec une forme classique de FK. Lorsqu'on scinde ce dernier groupe en fonction du statut pancréatique (tableau 5), des différences très importantes émergent. On observe, en effet, un âge médian de 123 jours (4 mois) pour les enfants avec insuffisance pancréatique, alors que l'âge médian des enfants avec FK sans insuffisance pancréatique dépasse celui enregistré pour les enfants avec CFTR-RD.

Enfin, quand on ne considère que les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, c.-à-d. les enfants les plus susceptibles de bénéficier d'un éventuel dépistage néonatal, l'âge médian est de 358 jours. C'est dire que pour la moitié d'entre eux, la prise en charge spécialisée ne se fera qu'après l'âge d'un an environ. Cette situation dresse un portrait moins favorable pour ce groupe que pour l'ensemble du groupe avec FK classique dont ils font partie. Une telle différence ressort également de l'examen des moyennes présentées au tableau 4. En effet, les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces sont pris en charge par une équipe spécialisée en FK en moyenne à 1130 jours, soit un peu après l'âge de 3 ans, comparativement à 2 ¼ ans pour l'ensemble des enfants avec FK classique.

Tableau 4 Âge à la prise en charge spécialisée

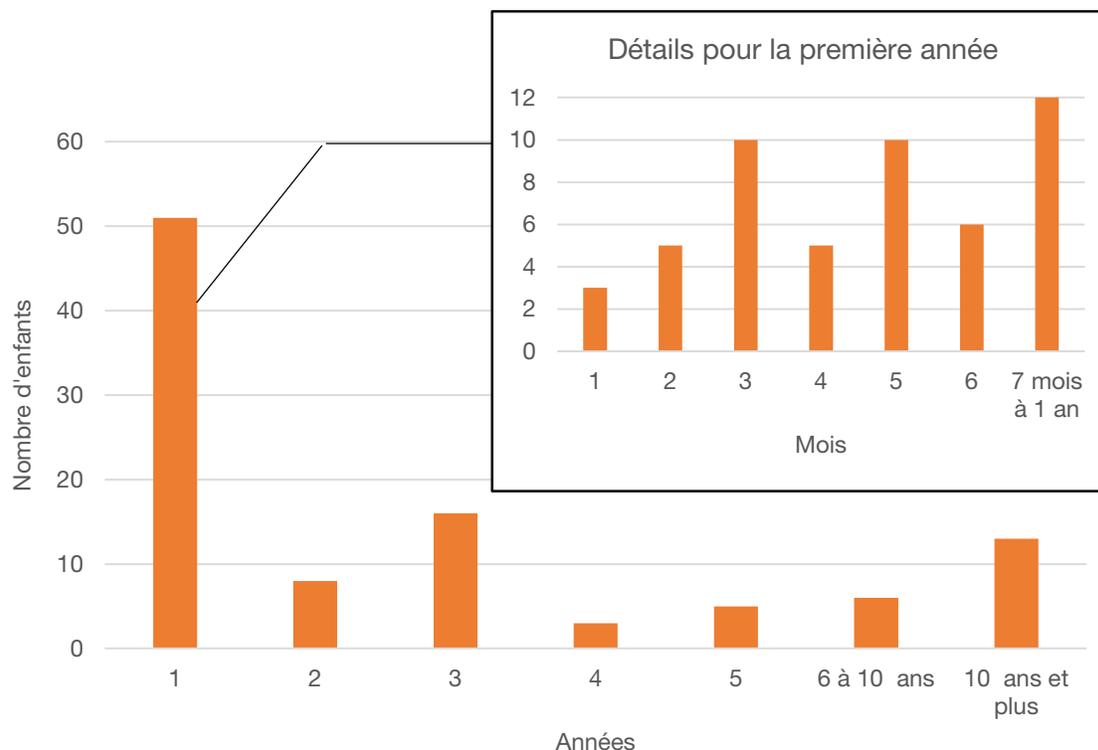
	FK classique (n = 142)	FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102)	CFTR-RD (n = 15)
Âge moyen (jours)	816	1 130	1 990
Âge médian (jours)	146	358	871

Tableau 5 Âge à la prise en charge spécialisée pour les enfants avec FK classique (n = 142), selon leur statut pancréatique

	FK classique avec insuffisance pancréatique (n = 122)	FK classique sans insuffisance pancréatique (n = 20)
Âge moyen (jours)	574	2 289
Âge médian (jours)	123	1 723

La distribution de l'âge à la prise en charge spécialisée pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces est illustrée à la figure 6, par année d'âge et, dans l'encart, par mois pour ceux pris en charge avant un an. La moitié des enfants sont pris en charge pendant la première année de vie. La proportion prise en charge entre l'âge de 2 et 5 ans est de 26,5 % et le reste de la population à l'étude, soit 23,5 %, l'est entre l'âge de 5 et de 18 ans. Plus de 75 % des enfants diagnostiqués au cours de la première année le sont avant l'âge de 6 mois. Autrement dit, 17,7 % de toutes les prises en charge se font au cours des 3 premiers mois et 38,2 % au cours des 6 premiers mois de vie.

Figure 6 Âge à la prise en charge spécialisée pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102)



Les distributions correspondantes pour les enfants avec FK classique et avec CFTR-RD sont illustrées à l'annexe 3 (figure 1A et figure 2A). Les enfants avec signes d'appel précoces sont en majorité pris en charge avant l'âge de 3 mois. De ce fait, la proportion d'enfants avec FK classique pris en charge précocement est plus importante, soit 40,1 % avant 3 mois, 55,6 % avant 6 mois et 64,1 % avant l'âge d'un an. Quant aux enfants avec CFTR-RD, 33,3 % d'entre eux sont pris en charge avant un an.

4.4 Âge au diagnostic

Tel que mentionné précédemment, l'âge au diagnostic a été défini pour les fins de cette étude comme l'âge au moment du premier test à la sueur avec un résultat intermédiaire ou positif. Cette information ne suffit pas, bien entendu, à confirmer le diagnostic de FK, mais cette étape signe le début d'une investigation plus ciblée destinée autant à confirmer le diagnostic, notamment par la répétition du test à la sueur et la demande de tests d'ADN, qu'à documenter l'existence éventuelle de manifestations cliniques, biologiques ou fonctionnelles de la maladie. Cette étape met donc fin, le cas échéant, à une quête diagnostique pouvant emprunter des orientations variées et peu spécifiques. Par ailleurs, selon le tableau clinique, certaines mesures éducatives et thérapeutiques peuvent être mises en route dès l'obtention d'un résultat positif au test à la sueur. La définition adoptée permet donc de considérer la différence entre l'âge à la prise en charge et l'âge au diagnostic comme une mesure de délai thérapeutique.

Le tableau 6 reprend l'âge à la prise en charge spécialisée pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces et présente également l'âge au diagnostic ainsi que la différence entre ces deux âges pour les 100 enfants chez qui des résultats de test à la sueur figurent au dossier. Tout comme l'âge à la prise en charge spécialisée, l'âge au diagnostic présente une dispersion importante. La médiane de l'âge au diagnostic compte 42 jours de moins que celle de l'âge à la prise en charge, se situant aux environs de 10 ½ mois. Il est à noter que dans certains cas la prise en charge spécialisée se fait avant l'obtention d'un résultat de test à la sueur suggestif du diagnostic. Cette observation est compatible avec le fait que, chez les enfants de moins de 15 jours ou de moins de 2 kg, la réalisation du test à la sueur peut être difficile et ses résultats peu fiables (INSPQ, *Comité d'assurance qualité biochimie rapport annuel*, 2013). Ces difficultés expliquent aussi que quelques enfants avaient eu des tests à la sueur non concluants avant d'avoir un résultat positif ou intermédiaire, retardant du fait même l'âge au diagnostic¹⁹.

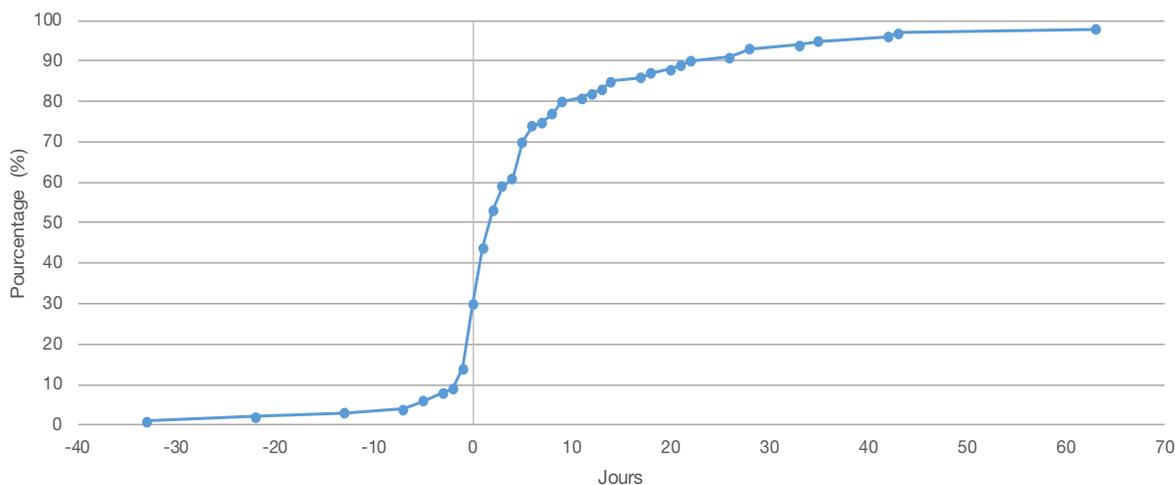
Tableau 6 Âge au diagnostic et délai thérapeutique pour le groupe d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces

	N	Moyenne (jours)	Médiane (jours)	5 ^e percentile (jours)	95 ^e percentile (jours)
Âge à la prise en charge spécialisée	102	1 129,7	358,0	50	4 949
Âge au 1^{er} TS positif ou intermédiaire	100	1 096,3	316,0	50	5 005
Différence entre l'âge à la prise en charge et l'âge au diagnostic	100	47,1	2,0	-5	39

¹⁹ Cette situation prévalait pour 9 enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces. Pour ceux-ci, le délai médian entre ce 1^{er} TS et le 1^{er} TS positif ou intermédiaire était de 5 jours.

Pour ce qui est de la différence entre l'âge à la prise en charge spécialisée et l'âge au diagnostic, la médiane observée est de 2 jours. Cela signifie que pour au moins 50 % du groupe la prise en charge spécialisée suit de très près le premier résultat de test à la sueur suggestif de FK. La moyenne de 47 jours témoigne du fait qu'un délai thérapeutique peut tout de même exister. La figure 7 vient apporter un éclairage supplémentaire sur la question du délai thérapeutique chez les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces. Cette courbe cumulative indique en effet que pour 75 % d'entre eux le délai entre l'âge au diagnostic et l'âge à la prise en charge spécialisée est de 7 jours ou moins et qu'il est de 14 jours maximum pour 85 % des enfants de ce groupe.

Figure 7 Distribution du délai entre l'âge au diagnostic et l'âge à la prise en charge spécialisée chez les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces



Le tableau 2A de l'annexe 3 présente l'information correspondante pour l'ensemble du groupe avec FK classique. On y voit que la médiane et la moyenne de l'âge au diagnostic sont plus élevées que celles de l'âge à la prise en charge spécialisée, ce qui témoigne du fait que les tests à la sueur doivent plus souvent être retardés chez les enfants avec des signes d'appel précoces. Le délai thérapeutique médian n'est que d'une journée et la moyenne de 22 jours, avec une dispersion importante cependant. Ce délai est de 7 jours ou moins pour 79,2 % des enfants avec FK classique et de 14 jours maximum pour 87,7 % des enfants de ce groupe. Le tableau 3A de la même annexe dresse le portrait pour le groupe avec CFTR-RD. Le délai thérapeutique plus long, avec une médiane de 14 jours et une moyenne de 212 jours, traduit sans doute la difficulté plus grande d'établir un diagnostic de CFTR-RD.

4.5 Âge à l'apparition des symptômes

Alors que l'âge à l'apparition des symptômes est une information cruciale pour délimiter le début du délai diagnostique, celle-ci n'a pas tendance à être consignée de façon systématique et structurée. Les archivistes ont été encouragées à faire une lecture attentive des notes prises lors des premières rencontres avec l'équipe spécialisée en FK et d'examiner, si nécessaire, d'autres sources comme les feuilles sommaires ou les dossiers d'hospitalisation pour retracer l'information pertinente. Les premières manifestations de la maladie pouvant se traduire par une variété de signes respiratoires, digestifs ou staturo-pondéraux, les informations les concernant peuvent être exprimées sous différentes formes²⁰. L'âge de début des symptômes devait être noté aussi précisément que possible d'après le libellé des informations consignées au dossier médical, mais pouvait dans certains cas requérir une part d'interprétation.

L'âge d'apparition des symptômes devait être basé sur les tous premiers symptômes consignés au dossier que ces symptômes aient mené au diagnostic ou non. À plusieurs reprises, la pertinence d'inclure tel ou tel épisode de maladie fut l'objet d'interrogations légitimes, en particulier quand le parcours subséquent pouvait introduire un doute quant au lien entre un épisode isolé et la FK. Toutefois, par souci d'uniformité, la règle des premières manifestations fut appliquée de manière systématique.

Si l'information sur l'âge d'apparition des symptômes est de toute évidence primordiale pour les enfants dont les signes d'appel sont les symptômes, elle était aussi d'intérêt pour ceux avec une histoire familiale de FK, par exemple. En effet, certains d'entre eux pouvaient déjà présenter des symptômes avant la première consultation à la clinique de FK. Pour les enfants présentant un iléus méconial ou chez qui on a suspecté le diagnostic à l'échographie prénatale, il avait été convenu d'indiquer une présence de signes dès la naissance.

Les résultats de deux types de calculs sont présentés au tableau 7 pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, soit la différence entre l'âge à la prise en charge et l'âge à l'apparition des premiers symptômes et la différence entre l'âge au premier test à la sueur positif ou intermédiaire et l'âge à l'apparition des premiers symptômes. Cette dernière différence reflète le délai diagnostique tel que défini plus haut, alors que la première comprend à la fois le délai diagnostique et le délai dit thérapeutique. Les médianes sont très proches et indiquent que pour 50 % des enfants de ce groupe il s'écoule un peu plus de 5 mois entre les premières manifestations cliniques et le diagnostic et la prise en charge spécialisée. En moyenne cependant, deux ans sont nécessaires pour aboutir à une prise en charge spécialisée. La dispersion observée est très importante²¹.

²⁰ Plusieurs exemples de formulations combinant symptômes et échelle temporelle avaient été fournis aux archivistes pour les orienter dans leurs recherches.

²¹ Un examen détaillé des données révèle que plusieurs circonstances peuvent expliquer l'observation de délais négatifs, c.-à-d. de situations dans lesquelles le premier test à la sueur est réalisé avant l'apparition des symptômes. Un test à la sueur peut par exemple avoir été réalisé chez un enfant en bas âge en raison d'un diagnostic confirmé de FK chez un membre de la fratrie, alors que la prise en charge spécialisée et l'apparition des symptômes sont plus tardifs. Dans d'autres cas, une définition imprécise de l'âge à l'apparition des symptômes peut à elle seule entraîner des écarts substantiels par rapport à la date du premier test à la sueur.

Tableau 7 Délai diagnostique pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces

	N	Moyenne (jours)	Médiane (jours)	5 ^e percentile (jours)	95 ^e percentile (jours)
Différence entre l'âge à la prise en charge et l'âge à l'apparition des premiers symptômes	101	722,7	165,0	8	3 722
Différence entre l'âge au premier TS positif et l'âge à l'apparition des premiers symptômes	99	686,5	162,0	-34	4 387

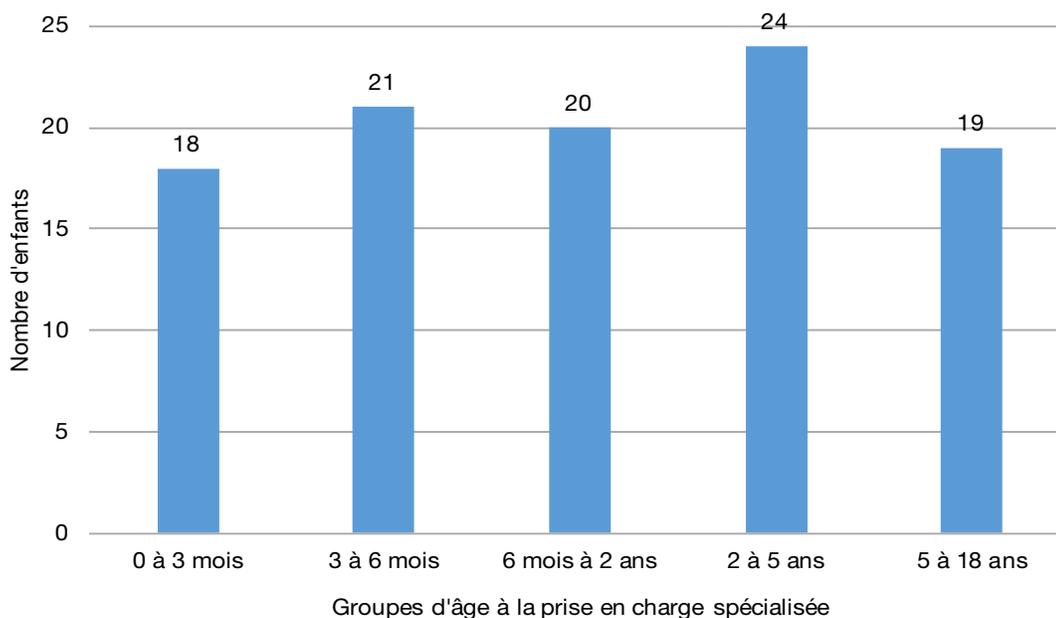
Les tableau 4A et tableau 5A de l'annexe 3 fournissent les résultats correspondants respectivement pour les enfants avec FK classique et avec CFTR-RD. Dans la mesure où le premier de ces groupes comprend les enfants avec iléus méconial et avec d'autres signes d'appel précoces, on s'attend à ce que les délais soient plus courts puisque l'information disponible en période anté- ou néonatale ou le contexte clinique peuvent orienter plus rapidement vers des investigations ciblées. La prise en charge spécialisée précède, en moyenne, l'obtention d'un test à la sueur positif ou intermédiaire d'environ 20 jours en raison d'une proportion plus importante d'enfants vus en bas âge. Pour le groupe avec CFTR-RD, par contre, les médianes sont comprises entre 1 ³/₄ an et 2 ans, et plus de 3 ans s'écoulent en moyenne avant une prise en charge spécialisée. Les parcours cliniques plus atypiques de ces enfants et l'évolution des connaissances entourant cette entité plus disparate y contribuent sans doute.

4.6 Caractéristiques du principal sous-groupe d'intérêt

La prise en charge par une équipe spécialisée est présentée dans la littérature comme un facteur déterminant pour l'optimisation des soins et la précocité de l'instauration d'un traitement global et adapté aux besoins de l'enfant comme une des variables significatives du point de vue pronostique (INSPQ, *Synthèse des connaissances*, 2012). L'âge à la prise en charge spécialisée est donc une variable clé et les données pour le principal sous-groupe d'intérêt, soit les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, seront ci-après présentées en regroupant ces enfants en 5 groupes d'âge à la prise en charge spécialisée : 0 à 3 mois (ou < 3 mois), 3 à 6 mois (≥ 3 mois à < 6 mois), 6 mois à 2 ans (≥ 6 mois à < 2 ans), 2 à 5 ans (≥ 2 ans à < 5 ans), et 5 à 18 ans (≥ 5 ans à < 18 ans). Le choix de ces seuils relève de raisons à la fois pragmatiques et théoriques. D'une part, il permet une répartition en cinq groupes de taille similaire, comme le montre la figure 8; d'autre part, les seuils de 3 mois, de 6 mois et de 2 ans sont parfois utilisés dans la littérature lorsqu'il est question de comparer le devenir d'enfants pris en charge avant et après ces âges²². Il est utile de rappeler ici que la présente étude vise avant tout à produire des données descriptives. Pour pouvoir procéder à des comparaisons significatives, des tailles d'échantillon par groupe plus importantes et une période d'observation plus longue auraient en effet été requises.

²² Ces seuils se retrouvent entre autres dans les études des auteurs suivants : Umlawska, de Monestrol, Vernooij-Van Langen et leurs collaborateurs respectifs (de Monestrol, 2011; Umlawska, 2014; Vernooij-Van Langen, 2014)

Figure 8 Répartition des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces selon l'âge à la prise en charge spécialisée (n = 102)



Avant d'entreprendre, à la section suivante, l'examen de l'état clinique de ces enfants au moment de la prise en charge spécialisée, il convient de dresser un portrait rapide des principales caractéristiques des groupes ainsi délimités. Parmi les 102 enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, 10 enfants sont nés avant terme (9,8 %), dont 6 enfants pris en charge entre 0-3 mois, 2 entre 3-6 mois et 2 entre 6 mois et 2 ans, ce qui représente respectivement 33,3 %, 9,5 % et 10,0 % de ces trois groupes d'âge. Les caractéristiques détaillées à la figure 9 sont des paramètres génotypiques et phénotypiques qui sont souvent repris dans les publications à titre d'indicateurs de la sévérité de la maladie dans les populations à l'étude²³.

La figure 9 illustre notamment la proportion d'enfants avec une insuffisance pancréatique. Celle-ci est de 82,4 % pour le groupe avec FK classique sans signes d'appel précoces. Cette proportion décroît avec l'âge à la prise en charge spécialisée passant de 100 % pour les enfants pris en charge avant 3 mois à 79,2 % des enfants pris en charge entre 2 et 5 ans. Elle tombe ensuite à 52,6 % pour les enfants pris en charge entre 5 et 18 ans²⁴.

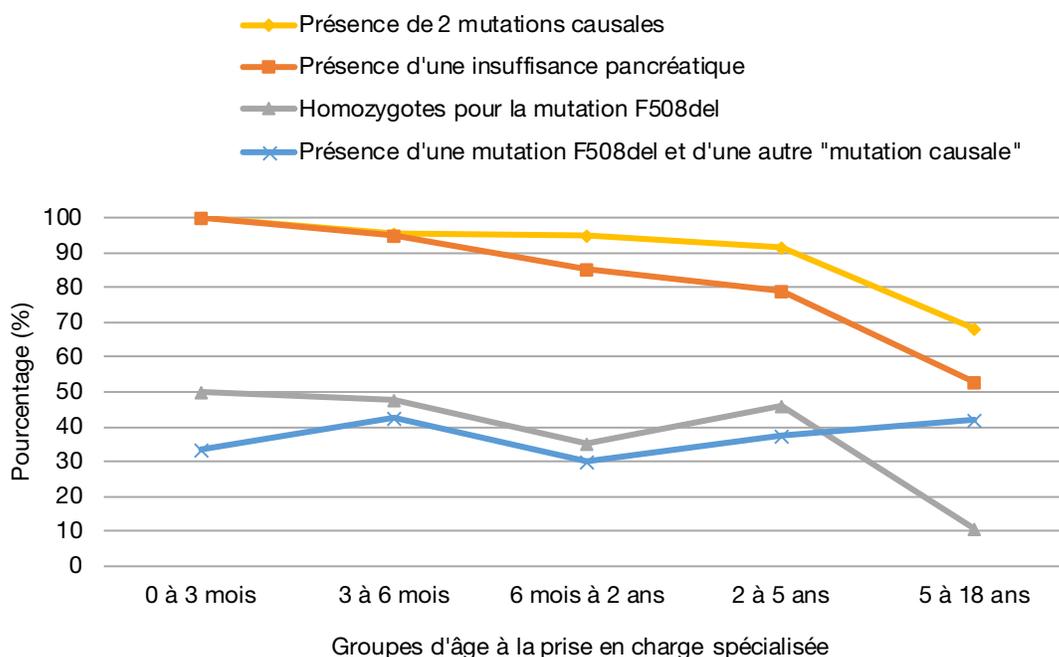
La figure 9 montre aussi la proportion des enfants de chaque groupe d'âge à la prise en charge chez qui deux mutations considérées comme causales ont été identifiées. Globalement, c'est le cas pour 92 enfants sur 102, soit pour 90,2 % d'entre eux. Cette proportion se situe au-dessus de 90 % pour tous les groupes d'âge, sauf pour le groupe des enfants pris en charge entre 5 et 18 ans qui ne compte que 68,5 % d'enfants avec 2 mutations de ce type. Au total, 39 enfants sont homozygotes pour la mutation F508del et 38 enfants ont une mutation F508del et une seconde mutation causale,

²³ Leur utilisation pour qualifier la sévérité de la maladie à l'échelle d'un groupe n'implique pas que ces éléments d'information sont utiles à l'établissement d'un pronostic à l'échelle individuelle.

²⁴ Comme décrit à la section suivante, le dosage de l'élastase fécale sert à objectiver la présence d'une insuffisance pancréatique. Parmi les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces pris en charge entre 5 et 18 ans, un tel dosage a été effectué chez 12 enfants lors du bilan initial et les résultats pour 5 d'entre eux montraient une élastase fécale abaissée (insuffisance), soit 41,7% du groupe.

ce qui correspond respectivement à 38,2 % et 37,3 % des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces. La figure 9 indique que ces proportions oscillent entre 30 et 50 % pour chacun des sous-groupes d'âge à la prise en charge sauf pour le groupe des enfants pris en charge entre 5 et 18 ans qui ne compte que 10,5 % d'enfants avec 2 mutations F508del²⁵.

Figure 9 Principales caractéristiques phénotypiques et génotypiques des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces selon les groupes d'âge à la prise en charge spécialisée



La figure 9 démontre donc que les groupes d'âge à la prise en charge diffèrent les uns des autres quant à plusieurs caractéristiques phénotypiques et génotypiques. Il importe de garder cette observation en mémoire afin d'interpréter adéquatement les données sur l'état clinique des enfants des divers groupes qui seront présentées plus bas lorsque des figures du même style seront utilisées. En effet, comme la présente étude ne repose pas sur le suivi dans le temps d'une même cohorte d'enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 5 à 18 ans, mais bien d'observations liées à des groupes distincts, les lignes reliant les résultats pour chaque groupe servent à mettre en relief les profils de chacun des groupes et non à refléter une évolution d'un groupe à l'autre.

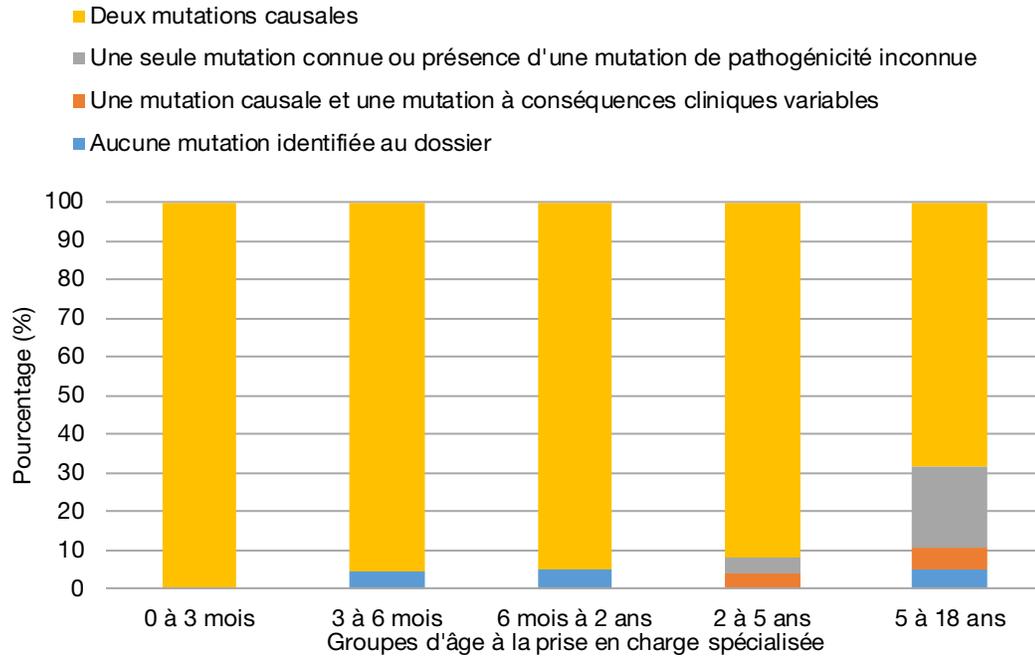
Une information plus détaillée sur les génotypes est comprise à la figure 10. Cet histogramme empilé dépeint la proportion d'enfants de chaque groupe d'âge à la prise en charge avec chacune des catégories de résultats suivantes : deux mutations causales, une seule mutation connue ou présence d'une mutation de pathogénicité inconnue, une mutation causale et une mutation à conséquences cliniques variables ou aucune mutation identifiée au dossier médical²⁶. Les résultats d'interprétation plus complexe sont davantage représentés parmi les enfants pris en charge plus tardivement. Dans le groupe pris en charge entre 5 et 18 ans, par exemple, figurent six enfants avec soit une mutation

²⁵ Ces pourcentages sont calculés avec le nombre total d'enfants dans chaque groupe au dénominateur et non sur le nombre d'enfants avec 2 mutations causales.

²⁶ Il faut préciser que l'absence de mutation identifiée au dossier ne veut pas nécessairement dire que les médecins traitants n'ont pas d'information à ce sujet.

de pathogénicité inconnue, soit une mutation à conséquences cliniques variables ou soit sans aucune mutation identifiée au dossier.

Figure 10 Résultats des analyses génotypiques pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces selon l'âge à la prise en charge spécialisée (n = 102)



5 État clinique lors de la prise en charge spécialisée

Pour caractériser l'état clinique des enfants atteints de FK au moment de leur prise en charge par une équipe spécialisée en FK, des informations ont été extraites des dossiers médicaux concernant l'anamnèse et l'examen clinique effectués lors de la prise en charge spécialisée, les premières mesures anthropométriques et les résultats de plusieurs examens complémentaires faisant partie du bilan initial demandé pour ces enfants.

Les notes cliniques relatives à l'anamnèse réalisée lors de la prise en charge spécialisée ont été examinées afin de déterminer si des signes ou symptômes digestifs ou respiratoires avaient été recensés à quelque moment que ce soit entre l'apparition des symptômes et la prise en charge spécialisée.

Le bilan initial demandé lors de la prise en charge spécialisée peut comporter notamment des analyses de laboratoire, des cultures des voies respiratoires, des examens radiologiques ou échographiques et des épreuves de la fonction pulmonaire. Les examens réalisables dépendent de l'âge des patients et les pratiques varient d'une clinique de FK à l'autre. Quelques examens ont été sélectionnés, avec le soutien d'un expert clinique dans le domaine, afin de refléter le développement staturo-pondéral, l'état nutritionnel et la fonction respiratoire des enfants et de déceler les signes d'infection respiratoire et d'atteinte hépatique ou biliaire.

Tous les examens complémentaires n'étant pas nécessairement réalisés le même jour, un intervalle de temps a été retenu pour délimiter le bilan initial, en se basant sur la distribution des écarts observés. Ainsi, les résultats des examens et les paramètres staturo-pondéraux pris en compte pour caractériser l'état clinique des patients lors de la prise en charge spécialisée s'échelonnent sur une période s'étalant de 45 jours avant la date de la première rencontre avec l'équipe spécialisée en FK jusqu'à 45 jours après cette date.

5.1 Signes et symptômes

Dans l'optique de déterminer quelle proportion des enfants étaient symptomatiques avant le diagnostic de FK, deux questions (Q18 et Q19) portaient spécifiquement sur l'historique ou la présence de signes cliniques ou de symptômes tel que recensés lors de la prise en charge spécialisée. En effet, à cette occasion, d'autres manifestations compatibles avec un diagnostic de FK que celles ayant fait office de signes d'appel, et dont il a été question à la section 4.1, pouvaient avoir été notées à l'examen clinique ou à l'anamnèse. Il ne s'agissait pas toutefois de faire une description détaillée des signes et symptômes recensés, mais de faire la distinction entre les manifestations touchant la sphère digestive des manifestations respiratoires. Les signes et symptômes digestifs visés étaient les suivants : douleurs abdominales, ballonnement, flatulence, selles anormales, constipation, stéatorrhée, malabsorption, prolapsus anal. La liste des problèmes respiratoires ciblés se lit comme suit : toux chronique, expectorations ou sécrétions récurrentes, dyspnée ou tachypnée chronique, infections récurrentes des voies respiratoires hautes ou basses, ce qui comprend entre autres les pneumonies, bronchites, bronchiolites, otites et sinusites.

Parmi les 142 enfants avec une FK classique, 76, soit 53,5 % d'entre eux, présentaient ou avaient déjà montré des signes ou symptômes respiratoires lors de la prise en charge spécialisée et 107 enfants, soit 75,4 %, des signes ou symptômes digestifs. Ces derniers sont en majorité des enfants avec une insuffisance pancréatique (102/107 ou 95,3 %). Le tableau 8 indique que la présentation clinique est toute autre chez les enfants avec CFTR-RD. En effet, les signes ou symptômes respiratoires sont signalés à l'anamnèse chez 80 % d'entre eux alors que des signes ou

symptômes digestifs ne le sont que chez 26,7 %. La distribution des signes ou symptômes digestifs diffère de manière statistiquement significative si l'on compare le groupe d'enfants avec FK classique à celui avec CFTR-RD, avec une valeur p de 0,0003 au test de Fisher. Pour les signes ou symptômes respiratoires, les différences observées ne sont pas statistiquement significatives (test de Fisher, $p = 0,0584$)²⁷.

Tableau 8 Manifestations digestives et respiratoires recensées lors de la prise en charge spécialisée

	FK classique (n = 142)	FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102)	CFTR-RD (n = 15)
Signes et symptômes digestifs	75,4 %	72,6 %	26,7 %
Signes et symptômes respiratoires	53,5 %	68,6 %	80,0 %

Le tableau 9 représente les données pour le groupe d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces. Des signes ou symptômes respiratoires ont été recensés pour 72,6 % des enfants, tandis que des signes ou symptômes digestifs étaient notés pour 68,6 % des enfants de ce groupe. Pour près de la moitié d'entre eux, à la fois des manifestations respiratoires et digestives ont été rapportées, alors que 7 enfants n'ont présenté ni l'une ni l'autre de ces manifestations.

Tableau 9 Manifestations digestives et/ou respiratoires recensées lors de la prise en charge spécialisée chez les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces

Signes ou symptômes digestifs	Signes ou symptômes respiratoires		
	Oui	Non	Total
Oui	49 (48,0 %)	25 (24,5 %)	74 (72,6 %)
Non	21 (20,6 %)	7 (6,9 %)	28 (27,5 %)
Total	70 (68,6 %)	32 (31,4 %)	102

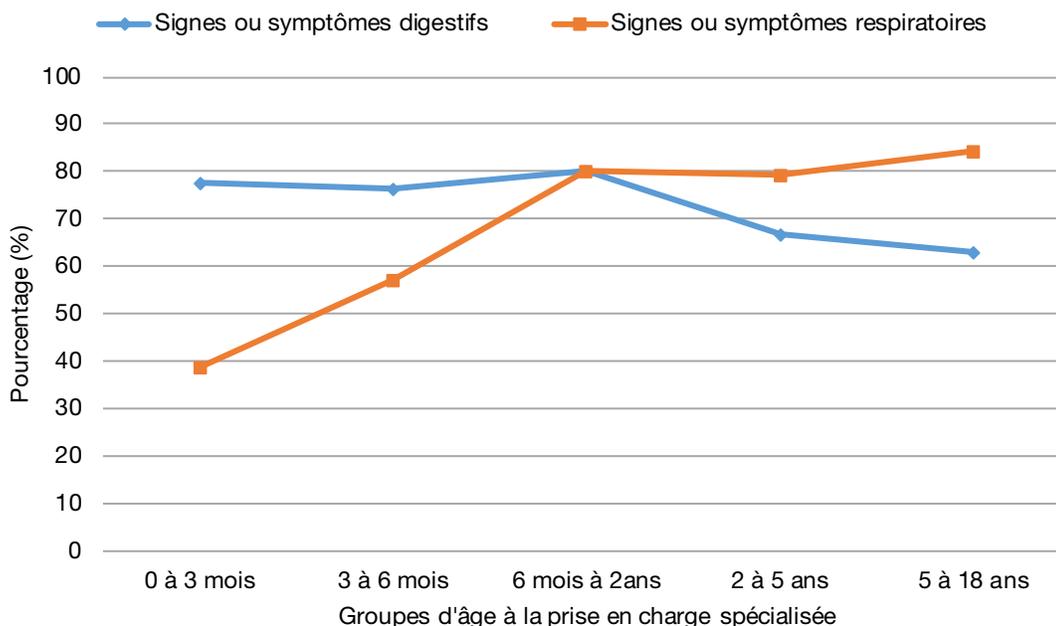
La figure 11 montre la distribution des manifestations digestives et respiratoires en fonction du groupe d'âge à la prise en charge spécialisée parmi les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces. Alors que de 76 à 80 % des enfants pris en charge avant 2 ans avaient un historique de signes ou symptômes digestifs, cette proportion passe sous la barre des 70 % pour les enfants pris en charge après l'âge de deux ans. Il est à noter que cette observation est cohérente avec la proportion moindre d'enfants avec insuffisance pancréatique parmi ces derniers, tel que décrit à la figure 9.

La proportion d'enfants avec signes ou symptômes respiratoires tend à augmenter avec l'âge à la prise en charge spécialisée. Elle passe de 38,9 % pour le groupe pris en charge entre 0 et 3 mois d'âge à 80 % pour le groupe pris en charge entre 6 mois et 2 ans. Elle demeure élevée pour les

²⁷ Comme la valeur p est proche du seuil de signification statistique, il est possible qu'un résultat significatif ait pu être obtenu avec une taille d'échantillon supérieure.

enfants diagnostiqués plus tardivement, avec 79 % et 84 % respectivement pour les groupes pris en charge entre 2 et 5 ans et entre 5 et 18 ans.

Figure 11 Manifestations digestives et respiratoires recensées chez les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces selon l'âge à la prise en charge spécialisée (n = 102)



5.2 Paramètres staturo-pondéraux

Le poids et la taille mesurés lors de la prise en charge spécialisée (Q20) figurent parmi les paramètres d'intérêt puisque le retard staturo-pondéral constitue une des principales conséquences de la FK. Le poids et la taille sont mesurés systématiquement lors des visites à la clinique externe de FK. Par contre, ces données ont parfois été plus difficiles à retrouver aux dates souhaitées dans les dossiers d'hospitalisation. Toutefois, 90 % des premières mesures de poids et de taille consignées ont été prises entre 5 jours avant la date de prise en charge spécialisée et 14 jours après celle-ci. Pour les 15 enfants chez qui ce n'était pas le cas, des écarts parfois substantiels étaient observés entre la date de prise en charge spécialisée et celle des premières mesures de poids et de taille. Un intervalle de 45 jours avant la date de prise en charge spécialisée et de 45 jours après celle-ci a dès lors été utilisé pour sélectionner les mesures reflétant l'état clinique à la prise en charge spécialisée. Cela fait en sorte que ces données sont disponibles pour 151 enfants au total²⁸ : 138 enfants avec FK classique, dont 100 enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, et 13 enfants avec CFTR-RD.

²⁸ Parmi les enfants exclus de cette analyse figurent, par exemple, des enfants initialement pris en charge à l'extérieur du Québec et pour lesquels une partie des données relatives au suivi sont de ce fait manquantes.

5.2.1 POIDS, TAILLE ET IMC STANDARDISÉS POUR L'ÂGE ET LE SEXE

L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé à partir des mesures de poids et de taille²⁹. Le poids, la taille et l'IMC ont ensuite été transformés en z-scores, tel que décrit dans la méthodologie (voir section 2.3.1), afin d'obtenir des données standardisées pour l'âge et le sexe.

Données agrégées par sous-groupe d'intérêt

Au tableau 10 sont présentées les moyennes et les médianes des z-scores de poids, taille et IMC obtenues lors de la prise en charge spécialisée pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, ainsi que les valeurs correspondant aux 5^e et 95^e percentiles des distributions observées. Les moyennes et médianes négatives indiquent une distribution asymétrique vers la gauche, compatible avec une fréquence élevée de retard staturo-pondéral dans la FK. Les données suggèrent également qu'au moment du bilan initial le poids, avec une moyenne de -1,57 et une médiane de -1,50, était davantage affecté que la taille (moyenne de -1,38 et médiane de -1,26) et que l'IMC (moyenne de -1,08 et médiane de -0,89).

Les résultats pour les enfants avec FK classique et pour ceux avec CFTR-RD sont présentés au tableau 6A de l'annexe 4. Pour les enfants avec FK classique, la médiane des z-scores de poids et de taille sont respectivement de -1,37 et de -1,26. Pour les enfants avec CFTR-RD, les z-scores sont un peu plus favorables, avec -0,89 et -1,03, mais ils se situent tout de même sous les valeurs attendues.

Tableau 10 Paramètres staturo-pondéraux lors du bilan initial pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces (n = 100)

	Moyenne	Médiane	5 ^e percentile	95 ^e percentile
Z-scores de poids	-1,57	-1,50	-4,07	0,33
Z-scores de taille	-1,38	-1,26	-3,88	0,82
Z-scores pour l'IMC	-1,08	-0,89	-4,22	1,21

Certains enfants accusent un retard staturo-pondéral extrêmement important, avec un poids et une taille à 4, voire à 5 déviations standard en deçà de la valeur attendue pour l'âge et le sexe. Si de tels écarts affectent davantage les moyennes que les médianes, force est de constater que les médianes enregistrées témoignent elles aussi de la présence d'une croissance en deçà des attentes chez plus de la moitié des enfants de ce groupe. Il y a toutefois lieu de s'interroger sur les données les plus extrêmes et de se demander, notamment, si des erreurs de transcription, la présence de comorbidités ou l'existence d'une prématurité importante pourraient être en cause. Plusieurs vérifications ont dès lors été effectuées pour exclure des erreurs de transcription, et l'examen des comorbidités consignées dans la banque de données (Q39) n'a pas fourni d'explications plausibles. En revanche, compte tenu du nombre important d'enfants avec une naissance prématurée (Q11), une analyse de sensibilité a été effectuée pour examiner l'influence de ce facteur sur les paramètres staturo-pondéraux des enfants avec FK.

²⁹ L'indice de masse corporelle, ou indice de Quetelet, correspond au poids divisé par le carré de la taille et s'exprime en kg.m⁻².

Analyse de sensibilité

La présence d'une prématurité a été consignée au dossier de 29 enfants sur les 150 participants à l'étude pour lesquels cette information était disponible et qui avaient des mesures de poids et de taille au moment du bilan initial. Cette proportion de 19,3 % d'enfants prématurés dépasse largement le taux de prématurité enregistré au Québec parmi la population générale des nouveau-nés au cours de la même période. La répartition des enfants prématurés se lit comme suit : 22 enfants avec FK classique, dont 10 enfants sans signes d'appel précoces, et 7 enfants avec CFTR-RD. L'âge gestationnel ne faisait pas partie des variables retenues pour l'étude mais le poids de naissance devait être recherché en cas de prématurité. Parmi les 27 enfants prématurés dont le poids de naissance avait pu être documenté, 12 avaient un poids inférieur à 2,5 kg.

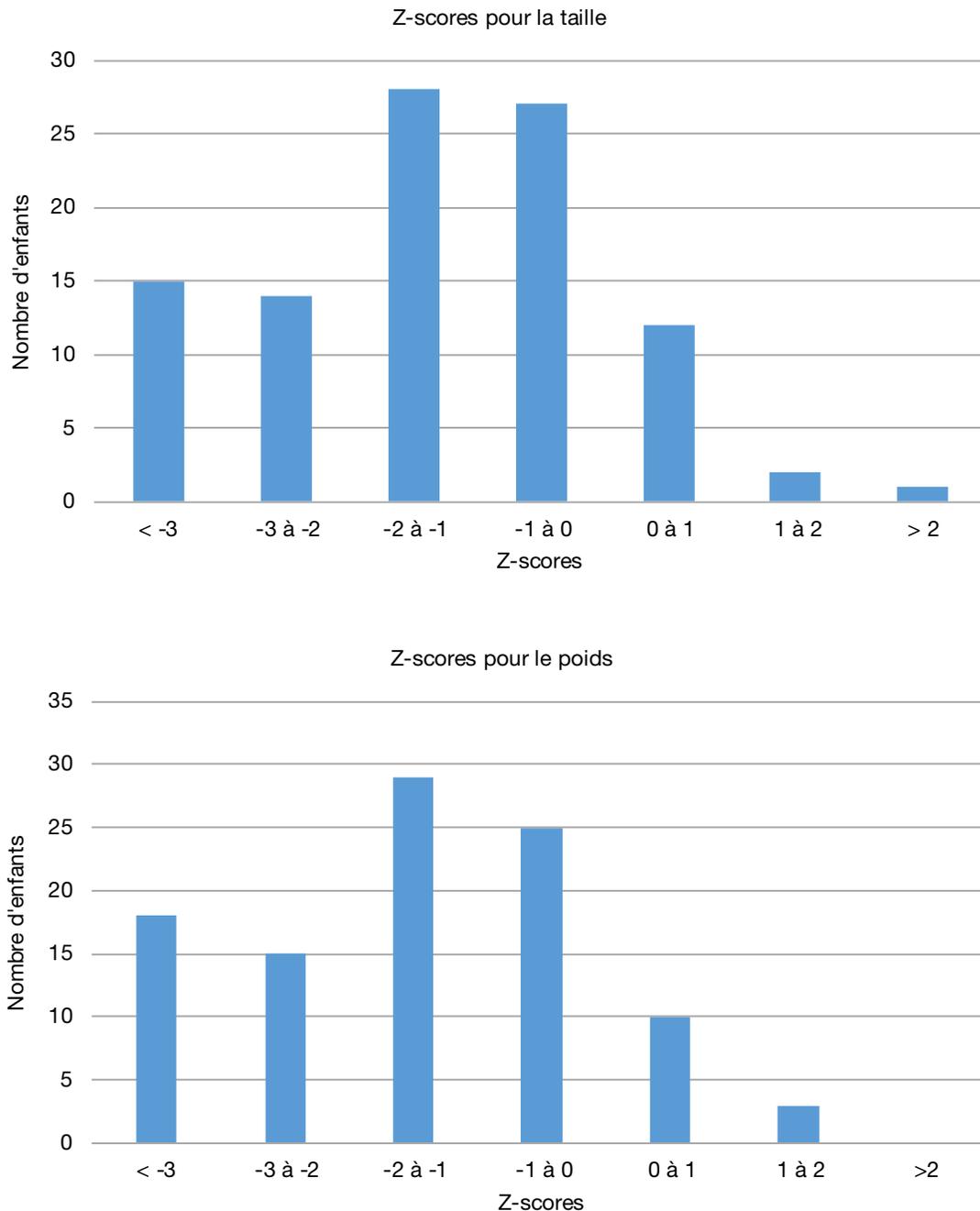
Pour les fins de l'analyse de sensibilité, les données agrégées par sous-groupes d'intérêt ont donc été recalculées après exclusion des prématurés de petit poids de naissance. Les résultats sont présentés au tableau 7A de l'annexe 4. Deux enfants prématurés de faible poids de naissance ont ainsi été exclus du groupe des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces. Ainsi, les z-scores médians pour le poids et l'IMC subissent une légère correction en se rapprochant des valeurs attendues, alors que la médiane pour la taille n'est pas affectée. De petites modifications allant dans le même sens sont aussi observées pour toutes les moyennes sans que les ordres de grandeur ne soient affectés. Cette analyse de sensibilité suggère donc que la prématurité avec faible poids de naissance contribue aux résultats observés mais n'explique certainement pas l'ampleur des problèmes de développement staturo-pondéral observés chez ces enfants. Les données pour l'ensemble des enfants avec FK classique vont dans le même sens (tableau 7A de l'annexe 4), alors que pour le groupe des enfants avec CFTR-RD les changements sont plus marqués. Cependant, le nombre de sujets dans ce dernier groupe est passé de 13 à 7 ce qui rend l'interprétation des changements observés plus délicate.

Prévalence du retard staturo-pondéral

L'examen de la distribution des z-scores de poids et de taille permet de mieux apprécier la proportion des enfants démontrant des valeurs conformes, ou au contraire, éloignées des valeurs attendues pour l'âge et le sexe. Des mesures de poids et de taille se situant en deçà de 2 déviations standards de la valeur attendue témoignent, respectivement, d'un retard pondéral (aussi appelé insuffisance pondérale) et d'un retard statural (aussi appelé arrêt de croissance). Lorsque les mesures de poids et de taille se situent en deçà de 3 déviations standards, on parle de retard pondéral grave ou de grave insuffisance pondérale et de grave retard statural ou de grave arrêt de croissance (Diététistes du Canada et Société canadienne de pédiatrie, 2014).

Les distributions des paramètres staturo-pondéraux standardisés pour l'âge et le sexe par unité de z-score sont illustrées à la figure 12 pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces et sont de fait asymétriques vers la gauche. En réalité, la proportion d'enfants dépassant les valeurs attendues n'est que de 13,0 % pour le poids, de 15,0 % pour la taille et de 29,0 % pour l'IMC, au lieu des 50 % attendus s'il s'agissait d'une distribution normale. Par ailleurs, tel que davantage détaillé au tableau 8A de l'annexe 4, 29,0 % des enfants présentaient déjà un retard pondéral lors de la prise en charge spécialisée et 33,0 % d'entre eux, un retard statural. Or, le z-score de -2 correspond approximativement au 3^e percentile des courbes de croissance de l'OMS, ce qui signifie que parmi les enfants de la population générale de même âge et sexe seulement 3 % démontreraient de tels z-scores. Si on ne considère que les enfants avec un retard important, les proportions correspondantes sont de 18,0 % pour le poids et de 15,0 % pour la taille. Dans la population générale, ces proportions seraient inférieures à 0,1 % (Diététistes du Canada et Société canadienne de pédiatrie, 2014).

Figure 12 Distribution des paramètres staturo-pondéraux lors du bilan initial pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces (n = 100)



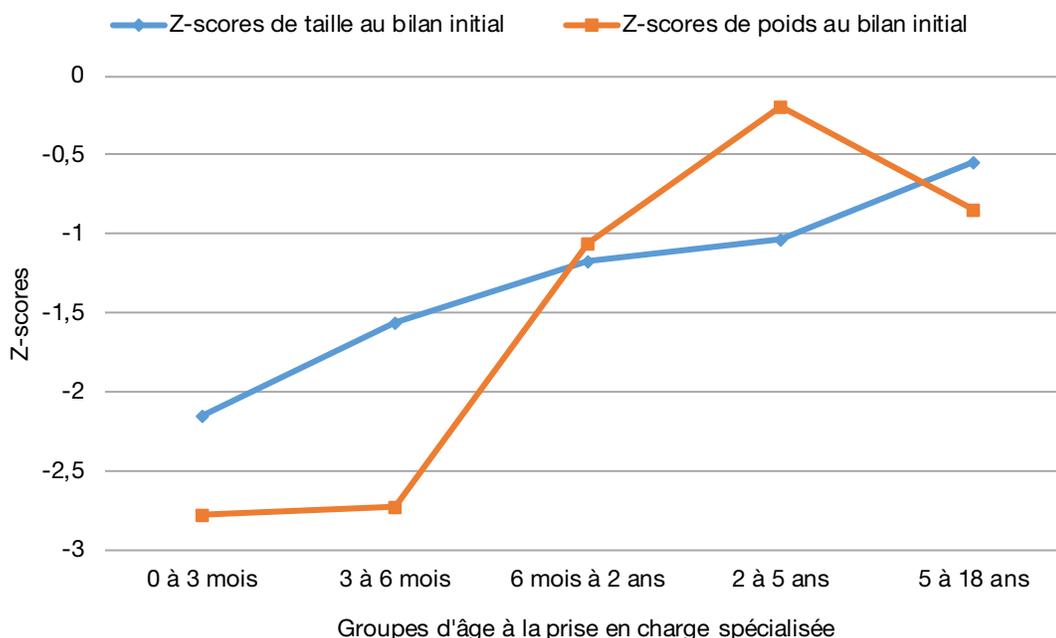
La figure 3A de l'annexe 4 reprend la distribution de la figure 12 après exclusion des prématurés de faible poids de naissance. Le tableau 8A de l'annexe 4 détaille aussi les données relatives au retard staturo-pondéral pour les enfants avec FK classique et avec CFTR-RD, avant et après exclusion des prématurés de faible poids de naissance. Ce sont 26,8 % et 30,4 % des enfants avec FK classique qui présentent respectivement un retard statural et pondéral. Ces valeurs sont réduites de 2 à 3 points de pourcentage dans l'analyse de sensibilité. Pour les enfants avec FK classique sans

signes d'appel précoces, les différences sont encore moins importantes (28,6 % vs 29,0 % pour la taille, 31,6 % versus 33,0 % pour poids et 24,5 % versus 26,0 % pour l'IMC). Ces changements ne sont pas de nature à affecter les conclusions relatives à l'état clinique au moment de la prise en charge spécialisée.

Paramètres staturo-pondéraux par groupe d'âge à la prise en charge

La figure 13 illustre, pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, les médianes des z-scores obtenues pour chacun des groupes d'âge à la prise en charge spécialisée³⁰. Toutes les médianes se situent sous la valeur attendue (nulle), représentée par l'axe horizontal au haut de la figure. Pour la taille, les médianes sont d'autant plus basses que la prise en charge est précoce, s'échelonnant de -2,55 pour les enfants pris en charge avant 3 mois à -0,55 pour les enfants pris en charge après 5 ans. Pour le poids, les valeurs les plus basses sont enregistrées pour les groupes d'enfants pris en charge avant l'âge de six mois et, pour ces enfants, le poids semble davantage affecté que la taille, avec des médianes avoisinant les -2,75. Le groupe des enfants pris en charge entre 2 et 5 ans se distingue par une médiane relativement proche de la valeur nulle pour le poids.

Figure 13 Médianes des z-scores de poids et de taille obtenues lors du bilan initial pour chaque groupe d'âge à la prise en charge des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces (n = 100)



La figure 4A à l'annexe 4 est la contrepartie pour l'analyse de sensibilité de la figure 13. La seule différence notable concerne la valeur médiane pour la taille du groupe pris en charge entre 3 et 6 mois, avec un écart d'un tiers de déviation standard.

³⁰ Il importe de garder à l'esprit que cinq groupes distincts sont représentés dans cette figure et que les données relatives aux groupes pris en charge plus tardivement ne peuvent pas servir à prédire l'évolution des individus pris en charge plus précocement.

5.2.2 ANALYSES BIVARIÉES ET MULTIVARIÉES

Le développement staturo-pondéral des enfants avec FK pouvant dépendre d'une multitude de facteurs, il est opportun de réaliser des analyses multivariées pour tenter de départager la contribution relative des divers facteurs. Étant donné le nombre restreint de sujets participant à l'étude, la prise en compte d'un nombre limité de variables s'impose. Parmi les variables colligées pour les fins de la présente étude, le sexe, la prématurité et l'âge à la prise en charge spécialisée constituent les variables d'intérêt incontournables. De plus, le statut pancréatique et certaines caractéristiques génotypiques, comme l'homozygotie pour la mutation F508del, sont parfois utilisés pour refléter la sévérité de la maladie.

Pour le groupe d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, les analyses bivariées ont révélé une association statistiquement significative entre le retard statural et le statut pancréatique, d'une part, et entre le retard pondéral et le génotype, d'autre part. Le tableau 11 montre que 33,7 % des enfants avec insuffisance pancréatique avaient des z-scores de taille inférieurs à -2 comparativement à 5,9 % d'enfants sans insuffisance pancréatique (valeurs de p pour le test de Fisher de 0,0204). Le tableau 12 montre que 47,4 % des enfants homozygotes pour la mutation F508del avaient des z-scores de poids inférieurs à -2 comparativement à 24,2 % des enfants avec d'autres génotypes (valeurs de p pour le test Chi-carré de 0,0167).

Tableau 11 Retard statural lors du bilan initial selon le statut pancréatique pour le groupe avec FK classique sans signes d'appel précoces

	Insuffisance pancréatique	Suffisance pancréatique	Total
Z-scores de taille \geq -2	55 (66,3 %)	16 (94,1 %)	71
Z-scores de taille $<$ -2	28 (33,7 %)	1 (5,9 %)	29
Total	83	17	100

Tableau 12 Retard pondéral lors du bilan initial selon le génotype pour le groupe avec FK classique sans signes d'appel précoces

	Homozygote F508del	Autres génotypes	Total
Z-scores de poids \geq -2	20 (52,6 %)	47 (75,8 %)	67
Z-scores de poids $<$ -2	18 (47,4 %)	15 (24,2 %)	33
Total	38	62	100

Des analyses de régressions logistiques ont été réalisées avec les variables indépendantes suivantes : sexe; prématurité; âge à la prise en charge spécialisée ($>$ 6 mois versus $<$ 6 mois); soit le statut pancréatique ou le génotype. Les résultats sont présentés au tableau 13 autant pour la taille (z-scores $<$ -2 versus \geq -2) que pour le poids (z-scores $<$ -2 versus \geq -2). Dans ces analyses, la prématurité, le statut pancréatique et la classification génotypique utilisée ne démontrent pas d'association statistiquement significative avec les issues staturo-pondérales. Le sexe est lié au retard statural mais non au retard pondéral. L'âge à la prise en charge spécialisée est inversement lié à la présence, lors du bilan initial, d'un retard statural et d'un retard pondéral. Ces associations sont statistiquement significatives.

Tableau 13 Analyses multivariées réalisées pour le groupe avec FK classique sans signes d'appel précoces lors du bilan initial explorant l'effet du sexe, de la prématurité, de l'âge à la prise en charge et du statut pancréatique ou du génotype sur l'existence d'un retard statural ou pondéral (n = 100)

Variables dépendantes	Modèles avec statut pancréatique		Modèles avec caractéristiques génotypiques	
	Z-scores de taille (< -2 versus ≥ -2)	Z-scores de poids (< -2 versus ≥ -2)	Z-scores de taille (< -2 versus ≥ -2)	Z-scores de poids (< -2 versus ≥ -2)
Variables indépendantes	RC (p)	RC (p)	RC (p)	RC (p)
Sexe	3,76 (0,0174)	(NS)	4,09 (0,0117)	(NS)
Prématurité	(NS)	(NS)	(NS)	(NS)
Âge à la prise en charge (> 6 mois versus < 6 mois)	0,16 (0,0007)	0,05 (< 0,0001)	0,13 (0,0001)	0,06 (< 0,0001)
Insuffisance versus suffisance pancréatique	(NS)	(NS)	—	—
Homozygotie F508del versus autre génotype	—	—	(NS)	(NS)
Chi- carré* pour l'ensemble du modèle	25,33 (p < 0,0001)	40,37 (p < 0,0001)	23,79 (p < 0,0001)	42,48 (p < 0,0001)

NS : non statistiquement significatif (valeur p > 0,05).

* À 4 degrés de liberté.

Ces analyses n'apportent toutefois pas beaucoup plus d'informations que les données descriptives présentées à la figure 13, puisqu'elles ne permettent pas d'expliquer dans quelle mesure les scores de taille et de poids moins favorables dans les groupes pris en charge avant l'âge de six mois sont liés à une plus grande sévérité de la maladie. La distribution de l'insuffisance pancréatique et de génotype en fonction de l'âge à la prise en charge pourrait masquer les associations entre ces deux mêmes caractéristiques et les mesures de retards staturo-pondéraux observées aux tableau 11 et tableau 12. L'existence d'une interaction entre l'âge à la prise en charge et le statut pancréatique ou le statut génotypique méritait dès lors d'être explorée. Pour le statut pancréatique cependant, la majorité des enfants pris en charge entre 0 et 6 mois avaient une insuffisance pancréatique de sorte que des estimations valables ne pouvaient être obtenues en intégrant un terme d'interaction dans le modèle. Pour le statut génotypique, un modèle simple avec cette variable, l'âge à la prise en charge et le terme d'interaction montre que le statut génotypique se rapproche du seuil de signification statistique (p = 0,0686), ce qui est cohérent avec les analyses bivariées, alors que l'interaction est non significative. Vu le manque de puissance statistique, ces observations suggèrent une tendance à l'effet que l'homozygotie F508del pourrait être associée au retard pondéral autant chez les enfants pris en charge entre 0 à 6 mois que chez ceux pris en charge après 6 mois. Ce modèle est présenté à l'annexe 4 (tableau 9A).

Des analyses multivariées ont également été effectuées pour le groupe d'enfants avec FK classique. Les résultats sont présentés à l'annexe 4 (tableau 10A à tableau 12A de l'annexe 4). Les analyses bivariées vont dans le même sens, avec notamment une association statistiquement significative entre le statut pancréatique et le retard statural (valeurs de p pour le test de Fisher de 0,0421). L'association entre le génotype et le retard pondéral n'atteint toutefois pas le seuil de signification statistique (valeurs de p pour le test Chi-carré de 0,0640). Aux analyses multivariées, un âge à la prise en charge spécialisée de plus de 6 mois se comporte comme un facteur protecteur, étant associé de manière statistiquement significative à une moindre probabilité de retard statural et pondéral. Le sexe n'atteint pas le seuil de signification statistique, alors que la prématurité est associée au retard pondéral.

5.3 Autres paramètres nutritionnels

Parmi les analyses de laboratoire pouvant être demandées lors du bilan initial, les dosages de l'élastase fécale (Q21), de la vitamine D (Q22) et de la vitamine E (Q23) fournissent une information sur l'état nutritionnel des enfants avec FK au moment de leur prise en charge spécialisée. En effet, un taux faible d'élastase fécale signe la présence d'une insuffisance pancréatique, alors que des taux faibles des vitamines liposolubles D et E témoignent d'une malabsorption intestinale. Ces dosages ne sont toutefois pas demandés systématiquement lors de la prise en charge et, comme pour le poids et la taille, l'intervalle de 45 jours avant et de 45 jours après la date de prise en charge spécialisée a été utilisé pour sélectionner les mesures reflétant l'état clinique à la prise en charge spécialisée.

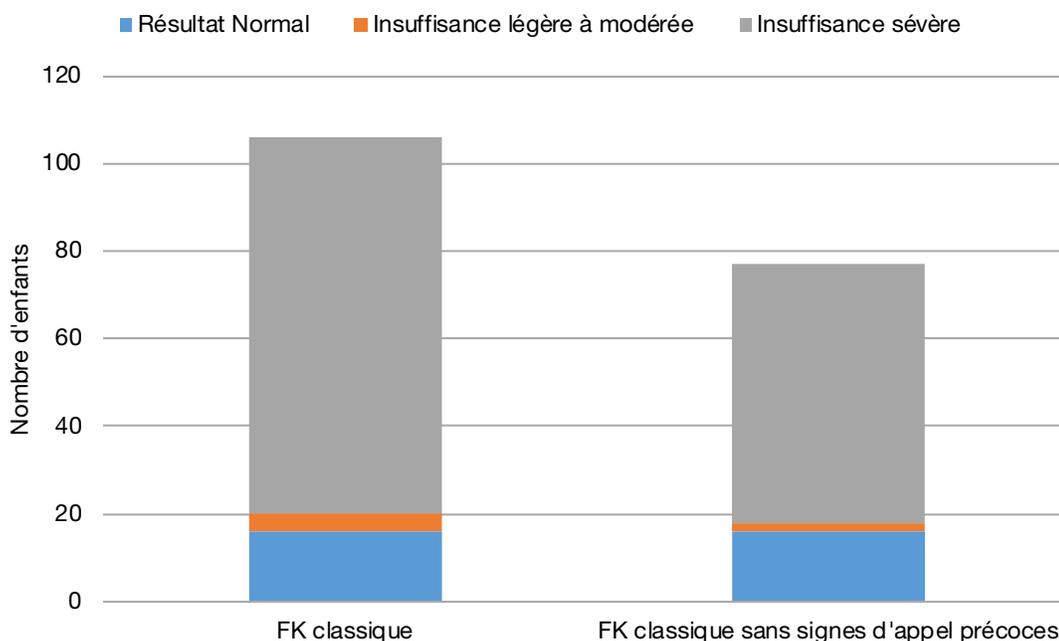
5.3.1 ÉLASTASE FÉCALE

L'élastase fécale est aussi parfois appelée élastase pancréatique, puisqu'il s'agit d'une enzyme produite par le pancréas qui intervient notamment dans la digestion des graisses alimentaires. Le dosage de l'élastase fécale est aujourd'hui considéré comme l'analyse de choix pour le diagnostic de l'insuffisance pancréatique. Au Québec, c'est une analyse désignée supra-régionale qui est effectuée uniquement au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine. Une valeur supérieure à 200 µg d'élastase fécale par gramme de selles est considérée normale, alors qu'une valeur comprise entre 100 et 200 µg/g de selles indique une insuffisance pancréatique modérée à légère et qu'un taux inférieur à 100 µg/g de selles dénote une insuffisance sévère.

Au cours de la période de recrutement et de suivi de la présente étude, soit entre 2008 et 2015, certains hôpitaux ont encore eu recours au dosage des graisses fécales qui fournit également des indications quant à l'existence ou non d'une insuffisance pancréatique. En l'absence de résultats de dosage de l'élastase fécale au dossier, les résultats du dosage des graisses fécales ont été pris en note et ces résultats ont été classés en normal versus anormal en fonction des seuils en vigueur dans les laboratoires ayant effectué ces analyses. Cela ne concerne toutefois que 6 enfants.

La figure 14 présente les résultats du dosage de l'élastase fécale. La majorité des enfants ont déjà une insuffisance pancréatique lors de la prise en charge, soit 84,9 % des enfants avec FK classique et 79,2 % des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces. Par ailleurs, on note que seulement quelques enfants ont une insuffisance modérée à légère alors que la plupart ont une insuffisance sévère d'emblée.

Figure 14 Dosage de l'élastase fécale lors du bilan initial pour les enfants avec FK classique (n = 106) et pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces (n = 77)

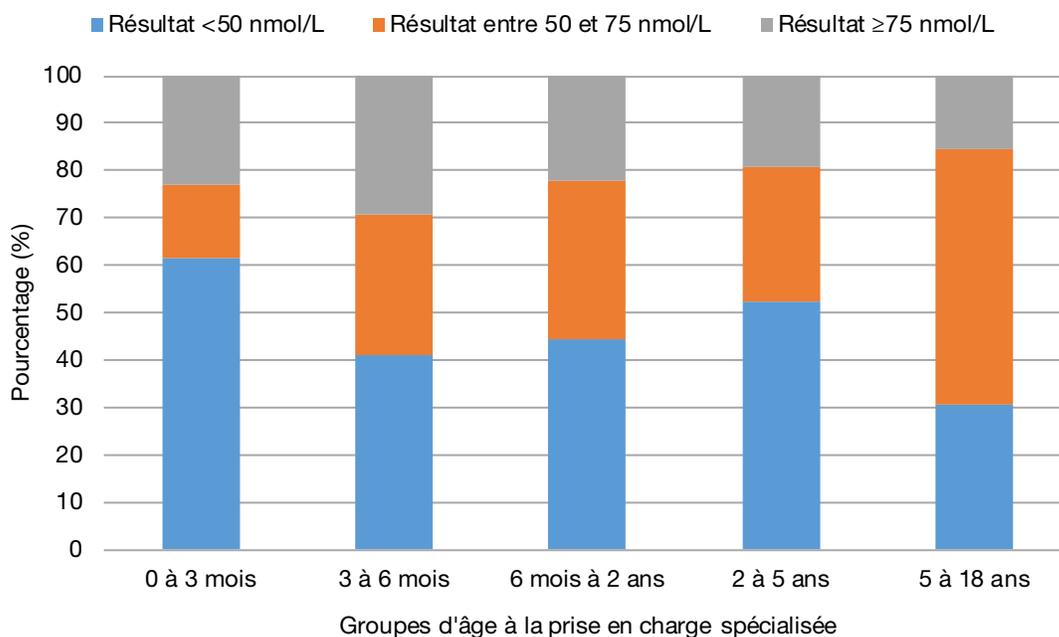


5.3.2 VITAMINE D

Le dosage de la 25-OH vitamine D est effectué au niveau régional au Québec. La détermination des valeurs de référence pour la concentration de la vitamine D a fait l'objet de débats dans la littérature et les normes rapportées varient d'un laboratoire à l'autre. Toutefois, une gradation en trois catégories tend à devenir la norme et, compte tenu des recommandations récentes, une grille d'analyse unique a été adoptée pour tous les participants à l'étude. Selon les seuils retenus, des taux de vitamine D compris entre 50 et 75 nmol/L traduisent une insuffisance, alors que des taux inférieurs à 50 nmol/L dénotent une déficience en vitamine D.

Parmi les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces chez qui le dosage de la vitamine D a été effectuée au moment du bilan initial, 22,0 % ont des résultats normaux, alors que 31,7 % présentent une insuffisance et 46,3 % une déficience en vitamine D. Les résultats sont illustrés à la figure 15 selon le groupe d'âge à la prise en charge spécialisée. Entre 15 et 30 % des enfants de chacun des groupes ont des résultats normaux, tandis que la proportion d'entre eux avec une déficience est 61,5 % dans le groupe d'enfants pris en charge avant 3 mois et elle tombe à 30,7 % pour les enfants pris en charge entre 5 et 18 ans.

Figure 15 Dosage de la vitamine D lors du bilan initial pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces en fonction des groupes d'âge à la prise en charge spécialisée (n = 82)



La proportion d'enfants avec FK classique ayant un dosage abaissé se situe autour de 76 % (contre 78 % parmi ceux sans signes d'appel précoces). Il faut signaler que la déficience et l'insuffisance en vitamine D ne sont pas limitées aux enfants avec insuffisance pancréatique. En effet, 60,0 % des 15 enfants avec une FK classique sans insuffisance pancréatique avaient une insuffisance en vitamine D, tout comme quelques enfants avec CFTR-RD.

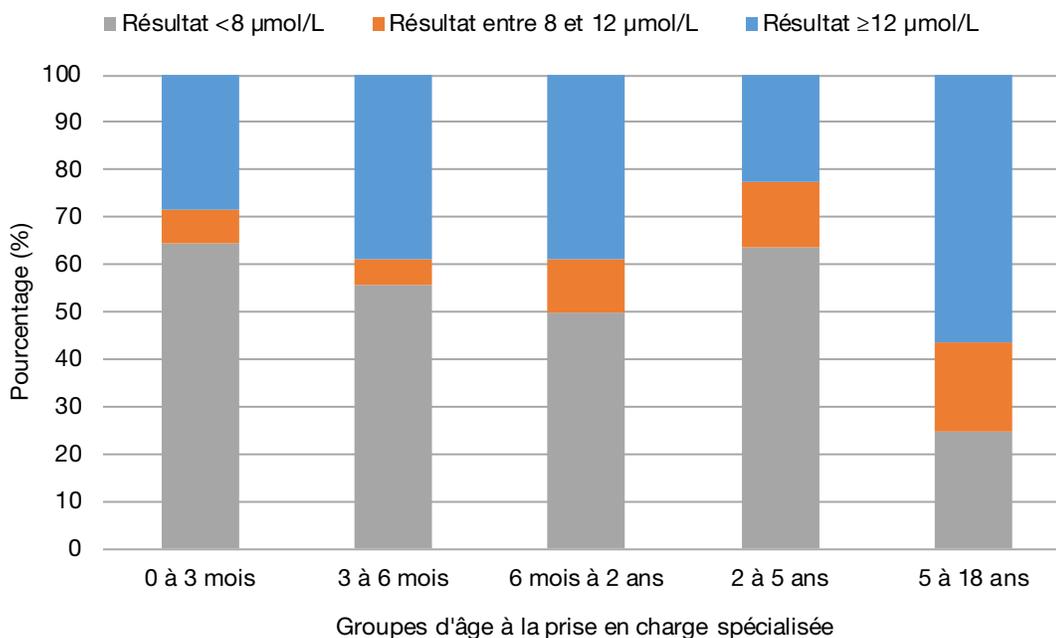
5.3.3 VITAMINE E

Le dosage de la vitamine E est une analyse désignée suprarégionale qui est effectuée dans cinq centres hospitaliers au Québec. Les valeurs de référence notées pendant la collecte des données sont variables dans le temps et d'un centre à l'autre. Dans certains centres, la limite inférieure est constante quel que soit l'âge, avec des seuils se situant tantôt autour de 7 ou 8 $\mu\text{mol/L}$, tantôt autour de 12 ou 13 $\mu\text{mol/L}$. Dans d'autres centres, les valeurs de référence sont fonction de l'âge, avec des limites inférieures d'autant plus basses que les enfants sont plus jeunes. Ici encore, ni les seuils, ni les catégories d'âge ne sont comparables. Des informations complémentaires obtenues directement auprès des responsables de ces analyses révèlent en outre que ces valeurs de référence spécifiques à l'âge ont parfois été introduites au cours de la période d'intérêt pour la présente étude.

Dans un premier temps, la distribution des résultats des dosages de vitamine E a été examinée en trois catégories : supérieur à 12 $\mu\text{mol/L}$, entre 8 et 12 $\mu\text{mol/L}$, et inférieur à 8 $\mu\text{mol/L}$. Pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, 36,4 % les résultats figuraient dans la première catégorie, 11,4 % dans la seconde et 52,3 % dans la troisième. Cette répartition contraste avec celle pour l'ensemble des enfants avec FK classique dont 54,1 %, plutôt que 63,6 %, avaient un dosage sous la barre des 12 $\mu\text{mol/L}$. Il est à noter également qu'aucun enfant avec CFTR-RD et seulement un enfant avec FK classique sans insuffisance pancréatique avaient un taux sous ce seuil.

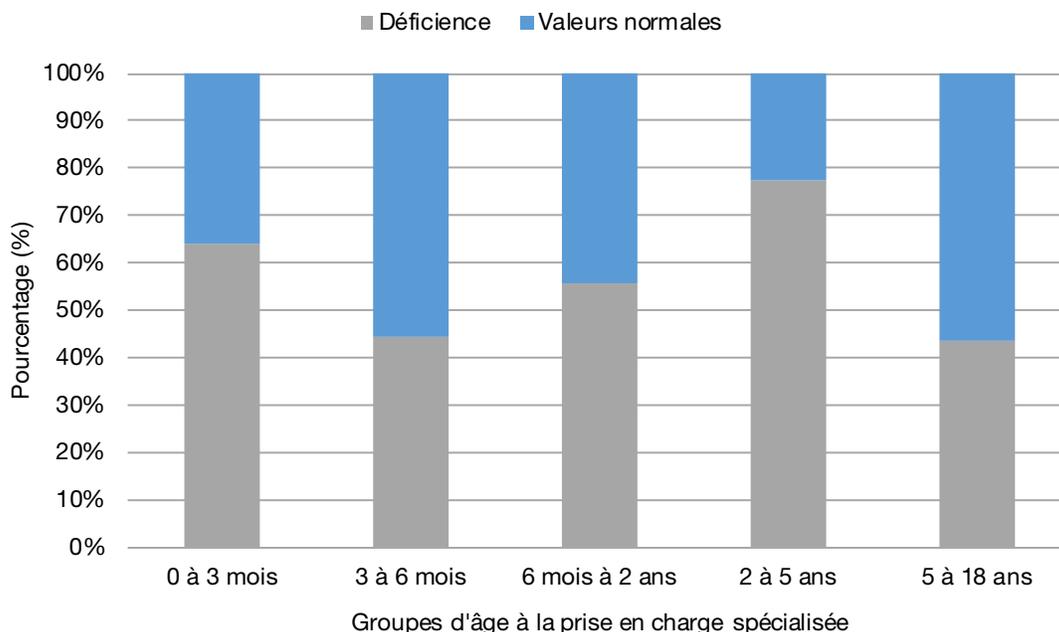
La figure 16 détaille la proportion des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces dont les résultats correspondent à chacune de ces catégories, selon l'âge à la prise en charge spécialisée. L'interprétation de ces résultats doit cependant se faire avec circonspection. Si on fait l'hypothèse qu'un seuil plus bas devrait être utilisé pour les enfants les plus jeunes, quel que soit le laboratoire où l'analyse a été effectuée, une lecture en première approximation pourrait prendre en compte un seuil à 8 $\mu\text{mol/L}$ pour les enfants pris en charge avant 6 mois et un seuil à 12 $\mu\text{mol/L}$ pour les enfants pris en charge après 6 mois. Dans ce cas, la proportion d'enfants avec une insuffisance en vitamine E se situerait entre 55 et 65 % pour les enfants pris en charge sous l'âge de 2 ans, autour de 77 % pour les enfants pris en charge entre 2 et 5 ans et de 44 % pour les enfants pris en charge entre 5 et 18 ans. Rappelons que dans ce dernier groupe, on trouve une moindre proportion d'enfants avec une insuffisance pancréatique (voir figure 9). Pour les enfants des deux premiers groupes d'âge à la prise en charge, une surestimation de l'insuffisance en vitamine E demeure néanmoins probable avec l'approche décrite ci-dessus, puisque dans certains centres, des seuils aussi peu élevés que 2 $\mu\text{mol/L}$ ont cours pour les enfants âgés de moins de 2 mois.

Figure 16 Dosage de la vitamine E lors du bilan initial pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces en fonction des groupes d'âge à la prise en charge spécialisée (n = 88)



Dans un second temps, une analyse plus poussée a été menée pour le groupe des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, en tenant compte des valeurs de référence répertoriées pour les laboratoires de chaque centre, et lorsque celles-ci étaient spécifiques à l'âge, de l'âge des enfants au moment du dosage. Cette démarche diffère donc de la précédente puisqu'on n'a pas cherché à uniformiser les seuils d'un laboratoire à l'autre. Ce sont ainsi environ 58 % des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces qui affichent une valeur abaissée et la figure 17 illustre la répartition par groupe d'âge à la prise en charge spécialisée selon cette approche.

Figure 17 Proportion d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces ayant des valeurs sériques normales ou abaissées de vitamine E lors du bilan initial en fonction de l'âge et des seuils propres à chaque laboratoire, selon le groupe d'âge à la prise en charge spécialisée (n = 88)



5.4 Infections des voies respiratoires

Les enfants avec FK sont non seulement plus susceptibles de faire des infections respiratoires, mais ils sont aussi plus susceptibles d'être infectés par des germes moins courants et dont l'éradication est plus complexe. Parmi ces germes, le *Pseudomonas aeruginosa* (*P.a.*) revêt une importance particulière puisque l'infection chronique au *Pseudomonas aeruginosa* est difficile à juguler, et de plus, associée à un moins bon pronostic. La recherche du *P.a.* ne se faisant pas de routine, seuls les résultats des cultures spécifiques pour la FK (c.-à-d. avec recherche du *Pseudomonas aeruginosa*) ont été considérés³¹. Quant au *Staphylococcus aureus*, c'est le germe le plus fréquemment retrouvé dans les cultures des voies respiratoires chez les enfants avec FK. De nombreux autres germes peuvent aussi être isolés dans les prélèvements effectués au niveau des voies respiratoires chez ces enfants. Leur recension détaillée n'étant pas d'intérêt pour cette étude-ci, seule la présence d'autres germes fut consignée sans autres précisions sur la nature de ces germes.

Selon l'âge de l'enfant, le mode de prélèvement peut varier, mais toutes les cultures bactériennes de spécimens provenant des voies respiratoires ont été considérées quel que soit le mode de prélèvement (culture de gorge, culture d'expectorations, lavage broncho-alvéolaire, par exemple). Comme pour les variables précédentes, l'intervalle de 45 jours avant et de 45 jours après la date de prise en charge spécialisée a été utilisé pour sélectionner les cultures des voies respiratoires reflétant

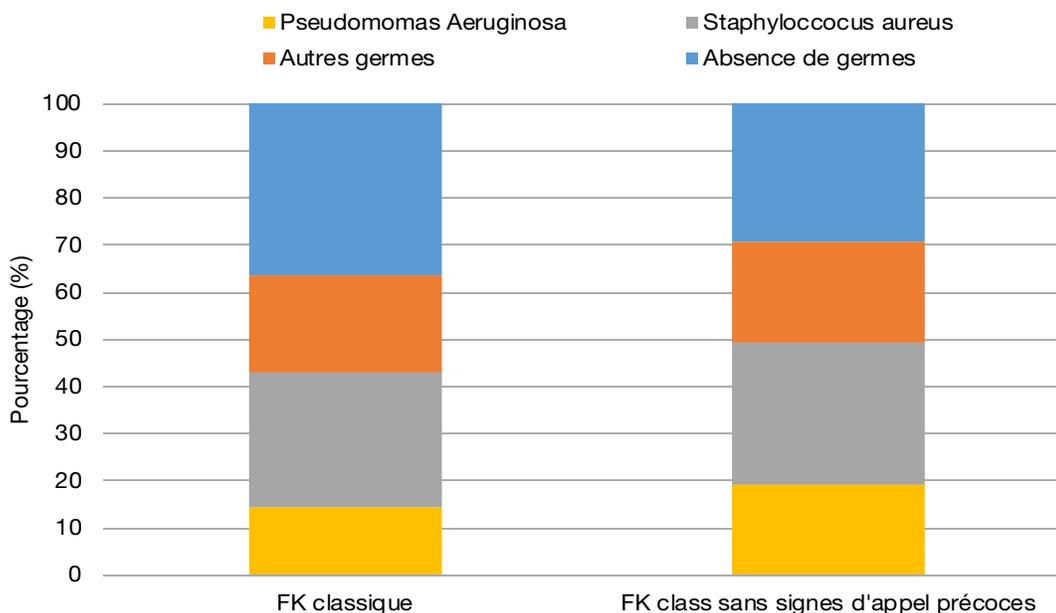
³¹ Les prélèvements spécifiques pour la FK portent un numéro de code du MSSS différent des autres cultures et peuvent être libellés « Spécimen respiratoire pour Fibrose kystique pancréas (FKP) (Culture) (Incluant *Burkholderia cepacia* et *Pseudomonas*) » ou « Lavage broncho-alvéolaire (BAL) avec protocole FKP », par exemple.

l'état clinique à la prise en charge spécialisée. Des résultats de cultures ont ainsi été pris en compte pour 126 enfants avec FK classique, dont 93 enfants sans signes d'appel précoces.

La proportion d'enfants avec FK classique et avec FK classique sans signes d'appel précoces chez qui les cultures des voies respiratoires, prélevées lors du bilan initial, révélaient la présence de *Pseudomonas aeruginosa*, de *Staphylococcus aureus*, d'autres germes ou une absence de germes est illustrée à la figure 18. Il est à noter qu'une seule réponse par prélèvement fut consignée, avec une priorité accordée au *P.a.* La présence de *Staphylococcus aureus* ne fut donc notée qu'en l'absence de *P.a.* et l'existence d'autres germes seulement en l'absence de *P.a.* et de *Staphylococcus aureus*. Chaque enfant pour qui un prélèvement a été effectué lors du bilan initial contribue donc pour un résultat dans l'histogramme empilé de la figure 18.

Au moment de la prise en charge spécialisée, le *Pseudomonas aeruginosa* était déjà identifié dans les cultures des voies respiratoires de 18 enfants; ceux-ci représentent 19,4 % des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces et 14,3 % des enfants avec FK classique. Cette bactérie n'était identifiée dans aucune culture prélevée chez les enfants du groupe CFTR-RD au bilan initial. Approximativement 30 % des cultures révélaient un *Staphylococcus aureus*, et ce, quel que soit le groupe considéré. Par ailleurs, notons que 36,5 % des enfants avec FK classique et 29,0 % des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces n'avaient pas de germes dans leurs premières cultures des voies respiratoires. Cette proportion se situe à 42,9 % pour les enfants avec CFTR-RD.

Figure 18 Résultat des cultures des voies respiratoires prélevées lors du bilan initial pour les enfants avec FK classique (n = 126) et avec FK classique sans signes d'appel précoces (n = 93)



L'exposition au *Pseudomonas aeruginosa*, dans le milieu familial par exemple, est considérée comme un facteur de risque pour une acquisition précoce du *P.a.* C'est pourquoi, les informations recueillies sur les fratries ont été examinées pour voir si les 18 enfants aux prises avec un *P.a.* dès leur prise en charge avaient pu être exposés au sein de leur famille. Tel ne semble cependant pas avoir été le cas

pour eux, même si au total 30 enfants participants à l'étude avaient un membre de la fratrie atteint de FK et que 11 de ces frères ou sœurs avaient déjà été colonisés par le *P.a.*

5.5 Atteinte pulmonaire

La FK étant une maladie chronique multisystémique, les enfants avec diagnostic de FK sont soumis à un certain nombre d'examen, autant lors du bilan initial que pendant le suivi, pour détecter la présence de dommages pulmonaires et hépatiques notamment. Tous les examens complémentaires dont nous disposons ne sont toutefois pas réalisables chez les jeunes enfants. Ainsi, la spirométrie, l'outil d'appréciation de la fonction pulmonaire par excellence, n'est en général réalisée chez les enfants qu'à partir de l'âge de 5 ans. En effet, l'obtention de courbes de volumes ou de flux d'air inspiré ou expiré au fil du temps et de mesures reproductibles est délicate et demande une bonne collaboration du patient. Parmi les diverses mesures dérivées des courbes enregistrées pendant la spirométrie, seul le volume expiratoire maximal seconde (ou VEMS) a été retenu pour la collecte de données. Le résultat exprimé en « % de la valeur prédite pour l'âge » a été noté de manière préférentielle et, lorsque celui-ci ne figurait pas sur le rapport de spirométrie, le résultat de VEMS exprimé en litres fut consigné³². Dans ce cas, les valeurs attendues pour l'âge et la taille furent calculées en se basant sur des valeurs de référence pédiatriques de fonction pulmonaire établies pour une population d'origine caucasienne³³ (Koopman, 2010).

Il est à noter qu'il avait été envisagé initialement d'inclure d'autres examens complémentaires afin de pouvoir documenter les dommages pulmonaires chez les enfants de tous âges. Un expert clinique du domaine avait suggéré de prendre en compte les scores de Brasfield calculés sur la base des radiographies pulmonaires³⁴. Toutefois, un survol rapide des pratiques, basé sur des entretiens avec les infirmières responsables des cliniques externes de FK, révélait que ces scores ne sont pas largement utilisés. À notre connaissance, il en est de même pour les alternatives à la spirométrie. En effet, d'autres épreuves ou tests de fonction pulmonaire sont en voie de développement pour utilisation avant 5 ans, mais leur utilisation ne semble pas encore répandue au Québec. On s'en est donc tenu aux résultats de spirométrie, tout en sachant que pour bon nombre d'enfants aucun résultat de spirométrie ne serait disponible au dossier.

Au total, des résultats de spirométrie avaient été obtenus pendant la période se qualifiant pour le bilan initial chez 13 enfants seulement, dont 11 enfants avec une FK classique sans signes d'appel précoces. Pour ces derniers, la prise en charge spécialisée se situait entre 5 et 18 ans pour 7 enfants et entre 2 et 5 ans pour les 4 autres enfants. Pour trois enfants, la valeur de VEMS se situait en deçà des 80 % de la valeur prédite. Ces trois enfants avec une FK classique sans signes d'appel précoces forment 23 % de ceux pour qui des résultats étaient disponibles lors de la prise en charge initiale.

³² Cette situation ne concernait que 5 enfants.

³³ Une validation a aussi été effectuée au moyen des modèles disponibles sur le site : <https://vitalograph.co.uk/resources/gli-normal-values>.

³⁴ Les signes radiologiques pouvant être observés à la radiographie des poumons d'enfants atteints de FK sont extrêmement variables. Les efforts pour standardiser la lecture de ces radiographies a conduit au développement de plusieurs scores radiologiques. Parmi ceux-ci, le score de Brasfield semble présenter une corrélation intéressante avec la fonction pulmonaire, même si la reproductibilité du score entre observateurs n'est pas optimale.

5.6 Atteinte hépato-biliaire

Plusieurs problèmes hépatiques peuvent survenir chez les enfants atteints de FK. Parmi les plus sévères, notons la stéatose, la cirrhose biliaire (focale ou multilobulaire), et l'hypertension portale et ses complications. Ces manifestations surviennent en général au bout de plusieurs années d'évolution de la maladie, contrairement à l'ictère néonatal prolongé (ou cholestase néonatale) qui se voit aussi dans la FK. D'autres manifestations touchent la vésicule biliaire et les voies biliaires : cholélithiases (calculs biliaires, lithiase biliaire), cholangites, cholécystites, ou micro-vésicule. Le spectre des manifestations hépato-biliaires va de complications graves, comme la cirrhose ou l'hypertension portale, à des élévations bénignes et parfois transitoires des transaminases (Kobelska-Dubiel, 2014).

Aucun examen diagnostique n'est considéré à lui seul comme un test de référence (*gold standard*) pour le diagnostic des atteintes hépato-biliaires de la FK (Kobelska-Dubiel, 2014). Trois examens, fréquemment demandés au cours du suivi des enfants avec FK, ont été retenus pour les fins de cette étude, dont deux examens de laboratoire pouvant déceler des manifestations biologiques précoces et l'échographie abdominale susceptible de relever la présence de certains signes morphologiques en lien avec les complications décrites ci-dessus.

5.6.1 BILIRUBINE

Le dosage de la bilirubine (Q24) peut porter sur deux composantes : la bilirubine conjuguée (ou directe) et la bilirubine totale. Dans le cadre de la fibrose kystique, la voie normale d'excrétion de la bilirubine conjuguée peut être bloquée, en lien avec une cholestase, de sorte que la bilirubine conjuguée est libérée dans la circulation sanguine. La bilirubine totale augmente alors, tout comme la proportion de bilirubine conjuguée.

Le dosage de la bilirubine se fait localement et les valeurs de référence varient d'un laboratoire à l'autre. Pour la bilirubine conjuguée, elles se situaient généralement entre 2 et 6 $\mu\text{mol/L}$; pour la bilirubine totale, elles variaient de 17 à 34 $\mu\text{mol/L}$. Par ailleurs, chez les nouveau-nés les taux de bilirubine non conjuguée et de bilirubine totale sont normalement plus élevés. Pour les enfants chez qui le bilan initial a été effectué en période néonatale, la première mesure consignée pour les fins de l'étude devait correspondre à un prélèvement effectué après l'âge d'un mois. Compte tenu de la disparité des valeurs de référence, on a opté pour des seuils relativement élevés afin de ne pas surestimer la proportion d'enfants avec des taux anormalement élevés. Aux fins de la présente analyse, un taux élevé de bilirubine conjuguée correspond donc à un résultat $> 6 \mu\text{mol/L}$ et un taux élevé de bilirubine totale à un résultat $> 25 \mu\text{mol/L}$. L'analyse a été effectuée en combinant les informations sur les deux formes de bilirubine pour classer les résultats en normaux versus élevés, et ce, en privilégiant le dosage de la bilirubine conjuguée, c.-à-d. en ne tenant compte de la bilirubine totale que si aucun résultat n'avait été consigné pour la bilirubine conjuguée³⁵.

Un prélèvement pour le dosage de la bilirubine avait été fait chez 104 enfants lors du bilan initial. Dix enfants avec FK classique présentaient un résultat élevé de bilirubine et de ce nombre 6 enfants étaient prématurés. Les résultats pour les enfants avec FK classique et pour le sous-groupe sans signes d'appel précoces sont présentés au tableau 14. Les 10 enfants avec FK classique avaient tous une insuffisance pancréatique. Six d'entre eux avaient des signes d'appel précoces, soit un iléus

³⁵ En reprenant les analyses sur la base d'une élévation de la bilirubine conjuguée seulement, le même nombre d'enfants démontrait des taux élevés dans les divers sous-groupes d'intérêt. Ces enfants comptaient toutefois pour une proportion plus importante de leurs groupes respectifs étant donné le nombre d'enfants nettement plus important sans prélèvements pendant la période considérée pour le bilan initial.

méconial dans 5 cas, et 4 enfants avaient une FK classique sans signes d'appel. Ceux-ci avaient tous été pris en charge avant l'âge de 6 mois.

Tableau 14 Nombre et proportion d'enfants avec des taux de bilirubine ou d'ALT élevés lors du bilan initial parmi les enfants avec FK classique et avec FK classique sans signes d'appel précoces

	FK classique	FK classique sans signes d'appel précoces
Taux de bilirubine conjuguée > 6 µmol/L (ou de bilirubine totale > 25 µmol/L)	10/94 (10,6 %)	4/82 (4,9 %)
Taux d'alanine aminotransférase ≥ 45 U/L	31/134 (25,0 %)	26/93 (28,0 %)

5.6.2 ALANINE AMINOTRANSFÉRISE

Le dosage des transaminases, et de façon plus spécifique de l'alanine aminotransférase ou ALT (Q25), permet de déceler précocement une atteinte des fonctions hépatiques. Le dosage de cette enzyme hépatique se fait localement et les valeurs de référence varient d'un laboratoire à l'autre, ainsi que dans le temps pour certains laboratoires. En principe, elles peuvent aussi dépendre du sexe et de l'âge. Les limites supérieures rapportées s'échelonnant de 25 à 45 U/L, un seuil de ≥ 45 U/L a été utilisé pour les analyses.

Un prélèvement pour le dosage de l'ALT avait été fait chez 134 enfants lors du bilan initial. Trente-et-un enfants avec FK classique présentaient un résultat élevé d'ALT. La proportion d'enfants avec FK classique présentant un résultat élevé d'ALT lors du bilan initial était de 25,0 % (tableau 14). Tous ces enfants avaient une insuffisance pancréatique et 26 d'entre eux n'avaient pas de signes d'appel précoces. Ceux-ci représentaient 28,0 % des enfants avec FK classique sans signes d'appel pour qui un taux d'ALT était disponible. Ce pourcentage était compris entre 25 % et 39 % pour chaque groupe d'âge à la prise en charge spécialisée, sauf pour celui des enfants pris en charge entre 5 et 18 ans qui en comptait une moindre proportion.

5.6.3 ÉCHOGRAPHIE ABDOMINALE

Si l'échographie abdominale (Q28) ne permet pas d'arriver à des conclusions aussi formelles que la biopsie hépatique en ce qui a trait au développement d'une stéatose ou d'une cirrhose, par exemple, il s'agit par contre d'un examen complémentaire beaucoup moins invasif que la biopsie.

L'échographie peut révéler, en cas d'hétérogénéité de l'échogénicité par exemple, des signes d'atteinte du parenchyme hépatique, y compris à des stades moins avancés.

Les observations suivantes témoignant d'anomalies au niveau du foie, de la vésicule ou des voies biliaires peuvent être notées à l'échographie abdominale chez les enfants avec FK :

- des anomalies de l'aspect du parenchyme hépatique (hétérogénéité, hyperéchogénicité, aspect nodulaire, irrégularité des contours du foie);
- des signes d'hypertension portale (circulation inversée dans la veine portale, circulation collatérale, ascite);
- des signes suggérant une stéatose ou une cirrhose;
- une hépatomégalie ou une splénomégalie; et
- des anomalies de la vésicule biliaire ou des voies biliaires (calculs biliaires ou signes d'inflammation de la vésicule ou des voies biliaires).

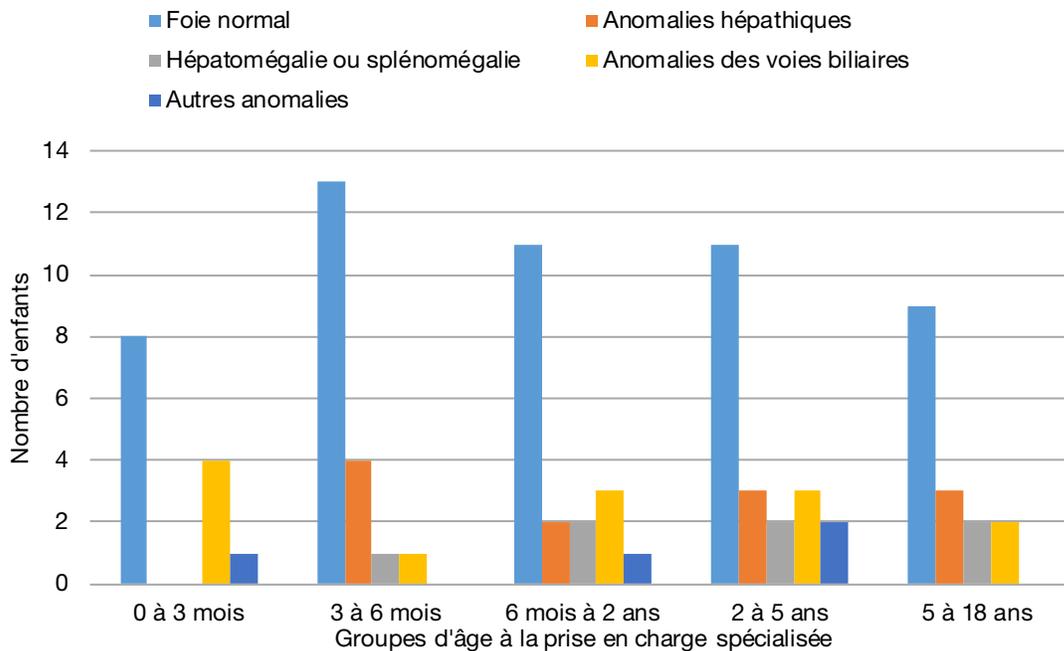
Au total, 102 enfants avaient eu une échographie abdominale lors de leur bilan initial. Le tableau 15 montre la distribution des résultats observés selon le sous-groupe d'intérêt. Le nombre d'observations peut dépasser le nombre d'enfants dans le groupe correspondant, car jusqu'à trois réponses pouvaient être consignées pour un même examen. Ainsi, un foie normal pouvait coexister avec des anomalies des voies biliaires comme une microvésicule biliaire, par exemple. L'option de réponse correspondant aux anomalies hépatiques incluait les anomalies de l'aspect du parenchyme hépatique mais également les signes de stéatose, de cirrhose et d'hypertension portale; cependant, l'hépatomégalie et la splénomégalie en étaient exclues. Parmi les autres anomalies, on retrouve des kystes hépatiques, par exemple, mais aussi des anomalies du foie ou des voies biliaires dont le lien avec la FK est plus ténu ou incertain. Pour les sept enfants avec CFTR-RD ayant eu une échographie abdominale lors du bilan initial, aucune anomalie n'était décrite.

Tableau 15 Résultats des échographies abdominales réalisées lors du bilan initial

	FK classique (n = 95)	FK classique sans signes d'appel précoces (n = 69)
Foie normal	72 (75,8 %)	52 (75,4 %)
Anomalies hépatiques	14 (14,7 %)	12 (17,4 %)
Hépatomégalie ou splénomégalie	7 (7,4 %)	7 (10,1 %)
Anomalies des voies biliaires	19 (20,0 %)	13 (18,8 %)
Autres anomalies	4 (4,2 %)	4 (5,8 %)

La figure 19 illustre les anomalies rapportées pour 69 enfants avec une FK classique sans signes d'appel précoces ayant eu une échographie abdominale lors du bilan initial, selon l'âge au moment de la prise en charge spécialisée. La réponse la plus fréquente réfère à l'absence d'anomalie du foie. Quelques anomalies de la vésicule ou des voies biliaires sont signalées, y compris chez les enfants pris en charge avant 3 mois, tandis que les anomalies du parenchyme hépatique et l'hépatomégalie ou splénomégalie sont mentionnées dans les groupes pris en charge après l'âge de 3 mois.

Figure 19 Résultats des échographies abdominales réalisées lors du bilan initial chez les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, par groupes d'âge à la prise en charge spécialisée (n = 69)



6 Évolution de l'état clinique au cours du suivi

Pour rendre compte de l'évolution clinique des enfants participant à l'étude au cours des deux années suivant leur prise en charge par une équipe spécialisée, des données ont été colligées de façon sériée ou par intervalles pour les paramètres cliniques et biologiques, ainsi que pour les autres examens complémentaires, recherchés pour le bilan initial. La période couverte par cette collecte de données ne dépassait pas la période de deux ans suivant la date de la prise en charge spécialisée, sauf pour le poids et la taille, pour lesquels une couverture complète de deux ans était souhaitée. La fréquence à laquelle ces données se devaient d'être consignées fut établie en fonction du nombre annuel de consultations spécialisées et des profils de prescription anticipés³⁶. Toutefois, en l'absence de consensus formel sur une grille de suivi minimale et en raison des suivis cliniques individualisés en fonction des besoins, de nombreuses données ne sont pas disponibles pour l'ensemble de la population à l'étude.

6.1 Paramètres staturo-pondéraux après 2 ans de suivi

Les données concernant les paramètres staturo-pondéraux ont été notés, lorsque disponibles, à des intervalles approximatifs de 3 mois, ce qui correspond, dans nombre de centres de FK, à la fréquence des consultations spécialisées pour un enfant avec FK classique. L'intérêt d'une collecte de données aussi régulière était notamment de permettre un jugement sur la cohérence interne des données et aussi de disposer d'un poids concomitant à chaque prescription d'enzymes pancréatiques³⁷. Toutefois, aucune analyse sériée n'a été réalisée et les résultats présentés dans cette publication portent, dans un premier temps, sur les paramètres anthropométriques enregistrés après deux ans de suivi et, dans un second temps, sur les différences entre les mesures initiales et finales. Si un suivi minimal de deux ans était visé, il faut malgré tout composer avec une variabilité de la durée de suivi réelle. Après exclusion de trois enfants dont le suivi disponible a été jugé trop court, l'intervalle entre la date de prise en charge et la dernière mesure consignée de poids et de taille s'étend de 652 à 867 jours, ce qui équivaut à un suivi compris entre 21 mois et 28,5 mois³⁸. Le vocable « après 2 ans de suivi » sera néanmoins utilisé dans la suite du document, afin de faciliter la lecture des légendes des figures et des tableaux.

Le tableau 16 présente les scores moyens et médians obtenus pour le poids, la taille et l'IMC après deux ans de suivi pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces. Alors que les scores pour le poids et l'IMC sont nettement supérieurs aux paramètres du bilan initial (voir tableau 10), avec des médianes de -0,27 et 0,28 plutôt que de -1,50 et -0,89 respectivement, l'amélioration pour la taille est de moindre amplitude, passant de -1,26 à -0,81. La persistance de valeurs minimales très éloignées des valeurs attendues montre que tous n'ont pas évolué de la même façon.

³⁶ Certaines informations pertinentes à cet égard figuraient dans les données de l'enquête menée auprès des différentes cliniques pédiatriques de FK pour la Synthèse des connaissances publiée en 2012 par l'INSPQ (INSPQ, *Synthèse des connaissances*, 2012).

³⁷ Une vision longitudinale a permis, entre autres, d'imputer des valeurs manquantes dans un petit nombre de cas et de repérer des erreurs de transcription, et si nécessaire de procéder à des vérifications, soit sur les mesures elles-mêmes, soit sur les dates.

³⁸ D'après les observations des archivistes, les enfants pour lesquels la période d'observation s'écarte notablement des deux ans visés sont ceux qui consultent moins régulièrement, soit en raison de formes moins sévères ou d'un état stable, soit parce que le domicile de l'enfant est éloigné du centre de référence en FK et qu'une partie du suivi est assurée ailleurs.

Tableau 16 Paramètres staturo-pondéraux après deux ans de suivi pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102)

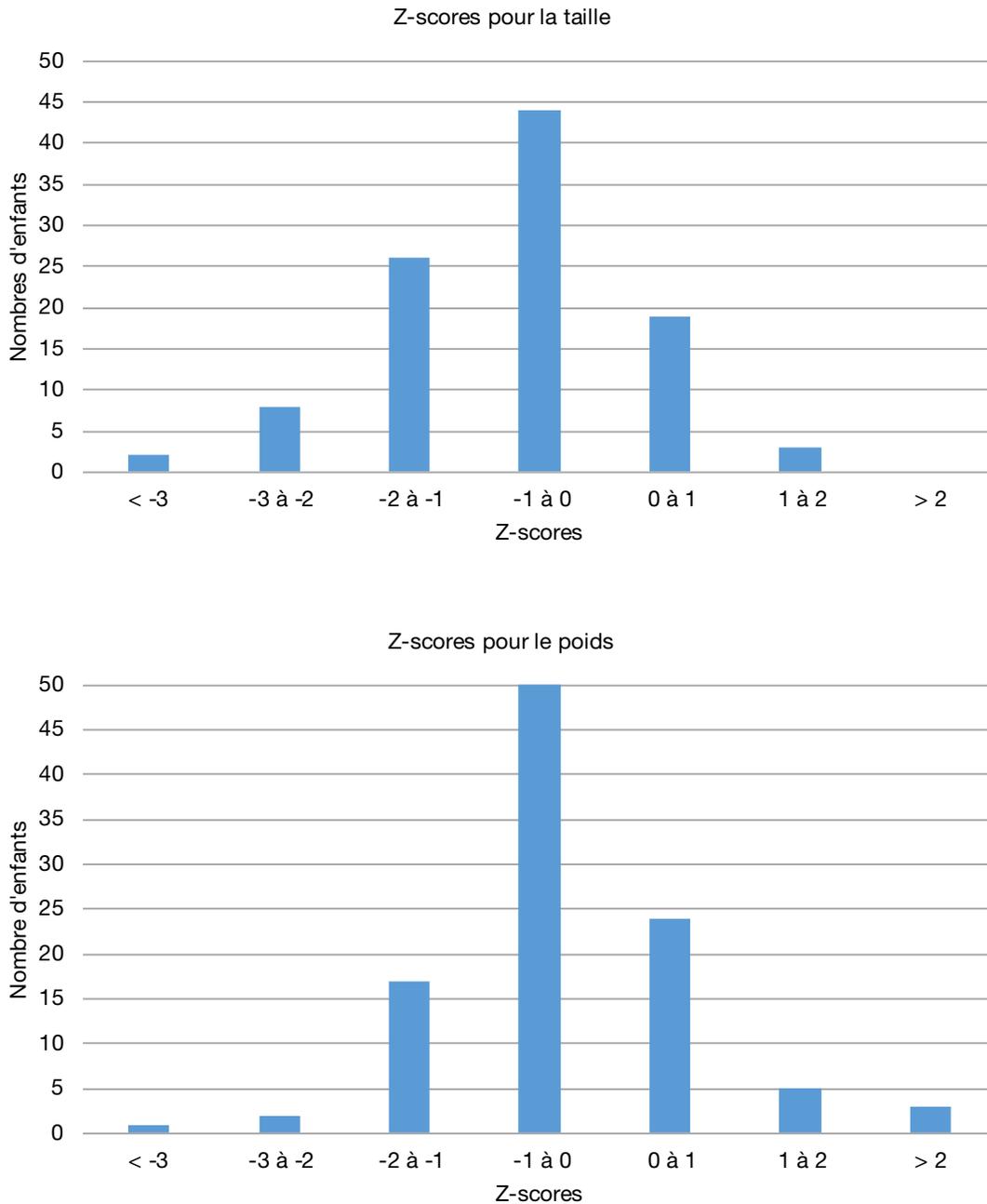
	Moyenne	Médiane	5 ^e percentile	95 ^e percentile
Z-scores de poids	-0,27	-0,27	-1,76	1,19
Z-scores de taille	-0,77	-0,81	-2,41	0,81
Z-scores pour l'IMC	0,31	0,28	-1,07	1,94

Les résultats pour les enfants avec FK classique et pour ceux avec CFTR-RD sont présentés à l'annexe 5 (tableau 13A). Pour les enfants avec FK classique, les observations sont semblables à celles pour le sous-groupe d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, alors que pour les enfants avec CFTR-RD, les scores ne demeurent négatifs que pour la taille.

L'analyse de sensibilité avec exclusion des enfants prématurés de faible poids de naissance est également présentée à l'annexe 5 (tableau 14A). Pour les enfants avec FK classique et avec FK classique sans signes d'appel précoces, les médianes sont peu affectées, tandis que les moyennes pour le poids et la taille accusent une légère correction.

La figure 20 illustre les distributions des paramètres staturo-pondéraux standardisés pour l'âge et le sexe par unité de z-score observés après deux ans de suivi pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces. Ces distributions sont moins asymétriques que celles présentées à la figure 12. La proportion d'enfants dépassant les valeurs attendues demeure faible. Alors que 33,0 % des enfants présentaient un retard pondéral lors de la prise en charge spécialisée, cette proportion tombe à 2,9 % (voir tableau 15A à l'annexe 5). Pour la taille, ce sont 29,0 % des enfants qui présentaient initialement des z-scores sous la barre de -2 et cette proportion est ramenée à 9,8 % après deux ans de suivi. Après exclusion des prématurés de faible poids de naissance, ces proportions passent à 2,0 % pour le poids et à 8,0 % pour la taille.

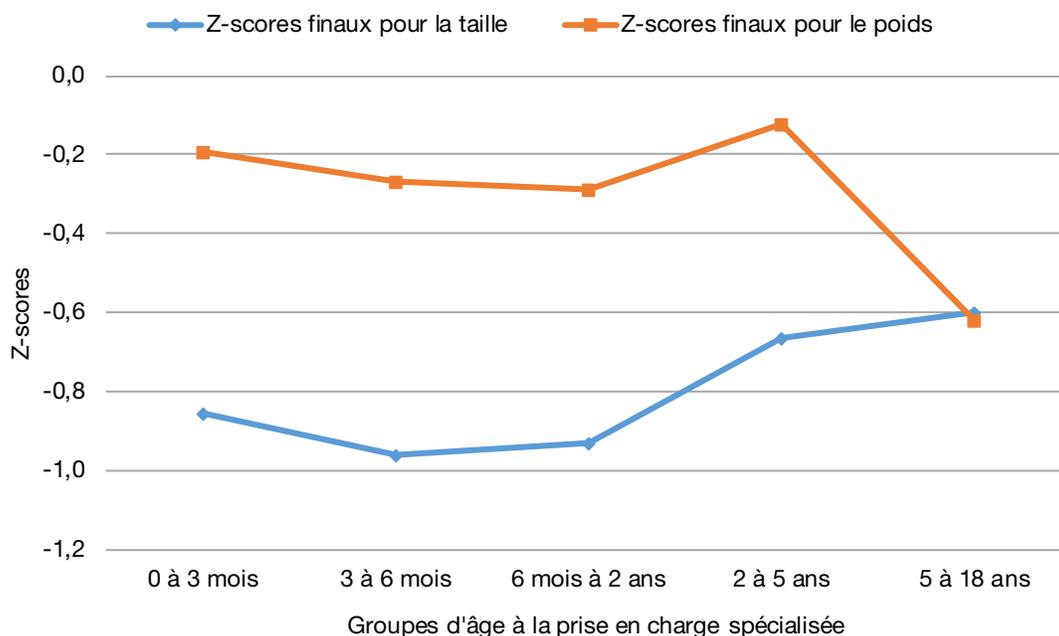
Figure 20 Distribution des paramètres staturo-pondéraux après 2 ans de suivi pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces (n = 100)



Qu'il persiste après deux ans de suivi davantage de problèmes en termes de croissance qu'en termes de poids pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces est aussi perceptible dans la figure 21. Le groupe d'enfants pris en charge entre 5 et 18 ans fait cependant exception, puisque les médianes des z-scores de poids et de taille obtenues pour ce groupe sont semblables alors qu'un écart est manifeste pour les autres groupes.

L'analyse de sensibilité avec exclusion des enfants prématurés de faible poids de naissance a également été menée pour les données présentées ci-dessus. Les résultats sont repris sous forme graphique à l'annexe 5, la figure 5A de l'annexe 5 correspondant à la figure 20 ci-dessus et la figure 6A de l'annexe 5 correspondant à la figure 21. Ces analyses ne révèlent aucune différence cliniquement significative.

Figure 21 Médiannes des z-scores de poids et de taille obtenues après 2 ans de suivi pour chaque groupe d'âge à la prise en charge des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102)



6.2 Évolution des paramètres statur pondéraux

Pour procéder à des comparaisons statistiques entre les paramètres statur pondéraux obtenus à la fin de la période d'observation et ceux enregistrés lors du bilan initial, il est préférable d'utiliser les moyennes des différences individuelles puisque ces mesures ont été effectuées chez les mêmes individus à deux moments différents. Un test T permet alors de déterminer si les différences moyennes observées s'écartent de la valeur nulle de façon statistiquement significative. Le tableau 17 résume les différences moyennes observées pour le poids, la taille et l'IMC pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, ainsi que les résultats et valeurs de p associées aux tests statistiques. Les différences moyennes dépassent une unité de z-scores pour le poids et l'IMC et toutes sont statistiquement significatives, avec des valeurs de p inférieures à 0,0001. Les résultats observés pour les enfants avec FK classique et CFTR-RD sont présentés au tableau 15A de l'annexe 5. Pour le groupe des enfants avec FK classique, les gains moyens observés sont statistiquement significatifs pour tous les paramètres, tandis que pour le groupe avec CFTR-RD, les différences moyennes observées sont significatives pour le poids et l'IMC mais pas pour la taille. Par contre, lorsque les gains moyens enregistrés pour le groupe avec FK classique sont comparés à ceux enregistrés pour le groupe avec CFTR-RD, aucune différence statistiquement significative n'apparaît entre ces deux groupes, ni pour le poids, ni pour la taille, ni pour l'IMC.

Tableau 17 Différences de z-scores de poids, taille et IMC entre la fin du suivi et le bilan initial pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102)

	Différences moyennes (IC à 95 %)	T test* (valeur p)
Taille	0,62 (0,40 à 0,83)	5,65 (p < 0,0001)
Poids	1,29 (1,01 à 1,56)	9,28 (p < 0,0001)
IMC	1,37 (1,04 à 1,71)	8,13 (p < 0,0001)

* À 101 degré de liberté.

Le fait de calculer pour chaque enfant la différence entre les z-scores obtenus à la fin du suivi et ceux du bilan initial permet aussi de distinguer, au sein des sous-groupes d'intérêt, les enfants qui ont présenté un rattrapage statural ou pondéral de ceux qui ont accusé un recul au cours de la période de suivi. La figure 22 fait état des résultats de cette analyse pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces selon le groupe d'âge à la prise en charge spécialisée. Les enfants avec un gain pour la taille, le poids ou l'IMC affichent une différence positive; ceux avec un recul, une différence négative. Dans tous les sous-groupes, les enfants avec un gain staturo-pondéral sont majoritaires. Toutefois, des reculs sont apparents chez environ 20 % des enfants pris en charge après l'âge de 6 mois pour le poids, ainsi que dans chaque groupe pour la taille. Des reculs peuvent s'observer chez des enfants sans problèmes de santé de moins d'un an, voire deux ans. Au-delà de cet âge, les enfants suivent habituellement la même courbe de croissance. Dans la population à l'étude, les reculs observés ne sont pas tous majeurs, mais des reculs substantiels ont été recensés chez certains enfants, même parmi ceux pris en charge avant l'âge de deux ans.

La figure 23 reprend l'information présentée à la figure 22 pour le sous-groupe d'enfants qui accusaient un retard lors du bilan initial, soit des z-scores inférieurs à -2. Il devient ainsi apparent que presque tous les enfants ayant eu initialement un retard statural ou pondéral ont fait des gains en deux ans de suivi.

Figure 22 Proportion d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces de chaque groupe d'âge à la prise en charge avec une évolution staturo-pondérale positive versus négative, basée sur les différences de z-scores de poids, taille et IMC entre la fin du suivi et le bilan initial

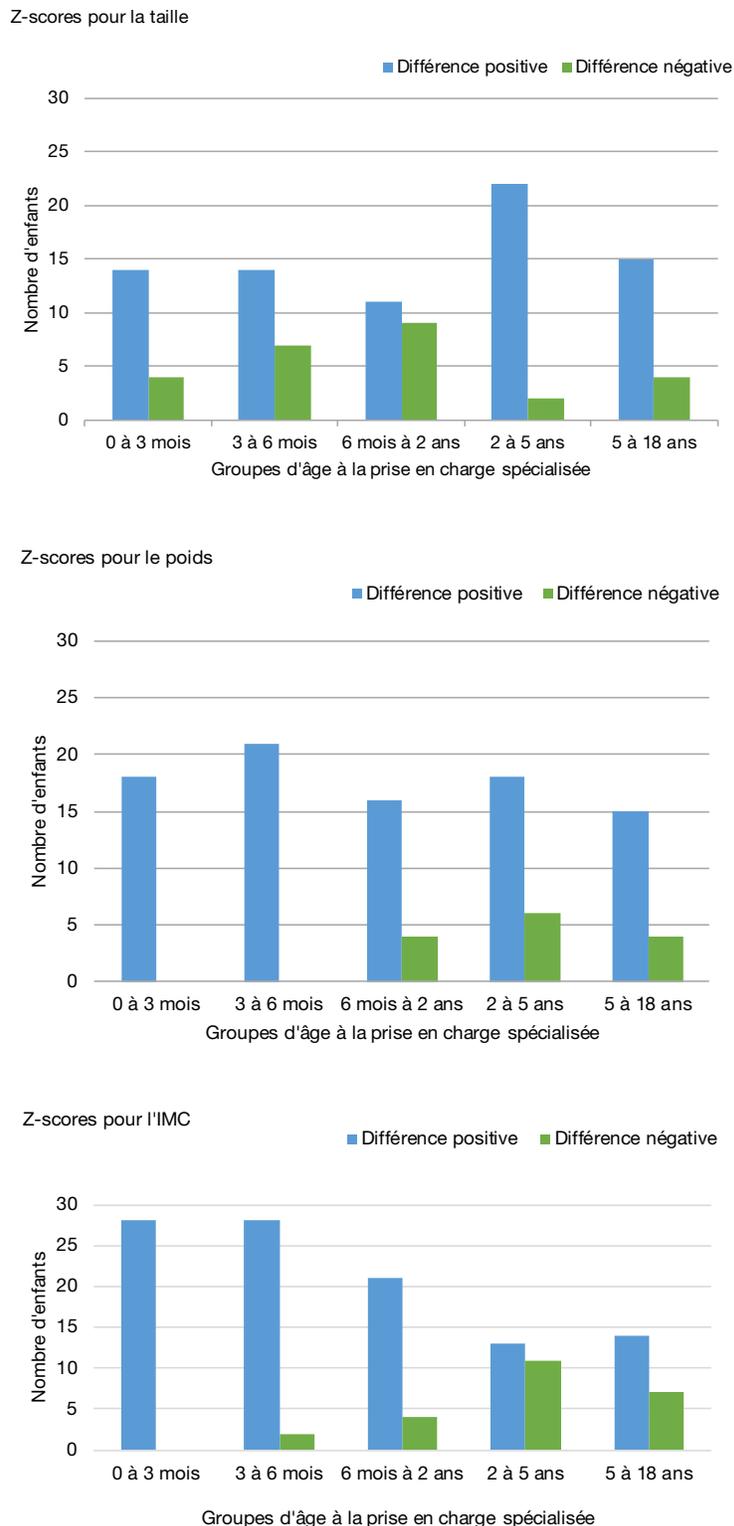
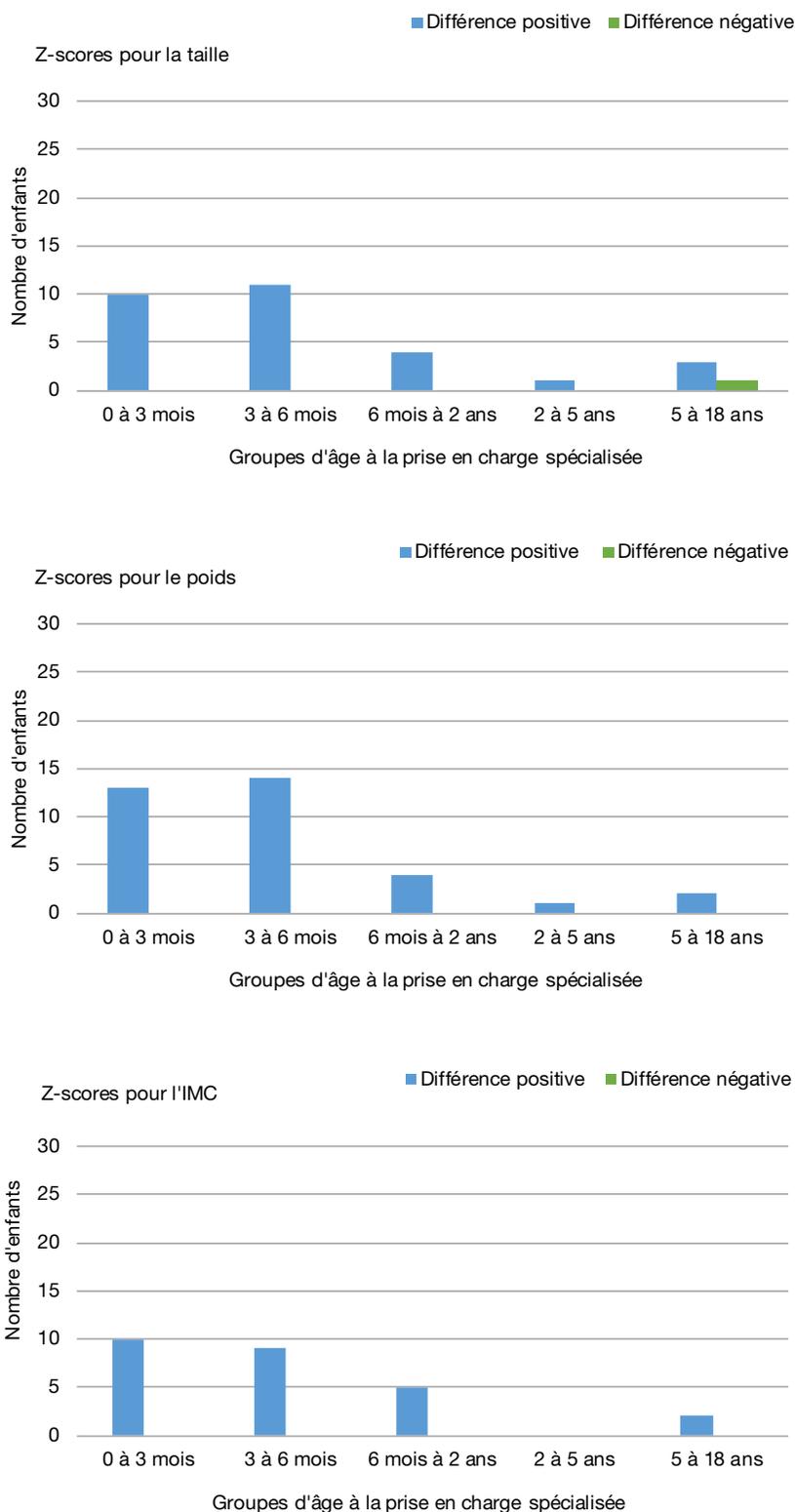
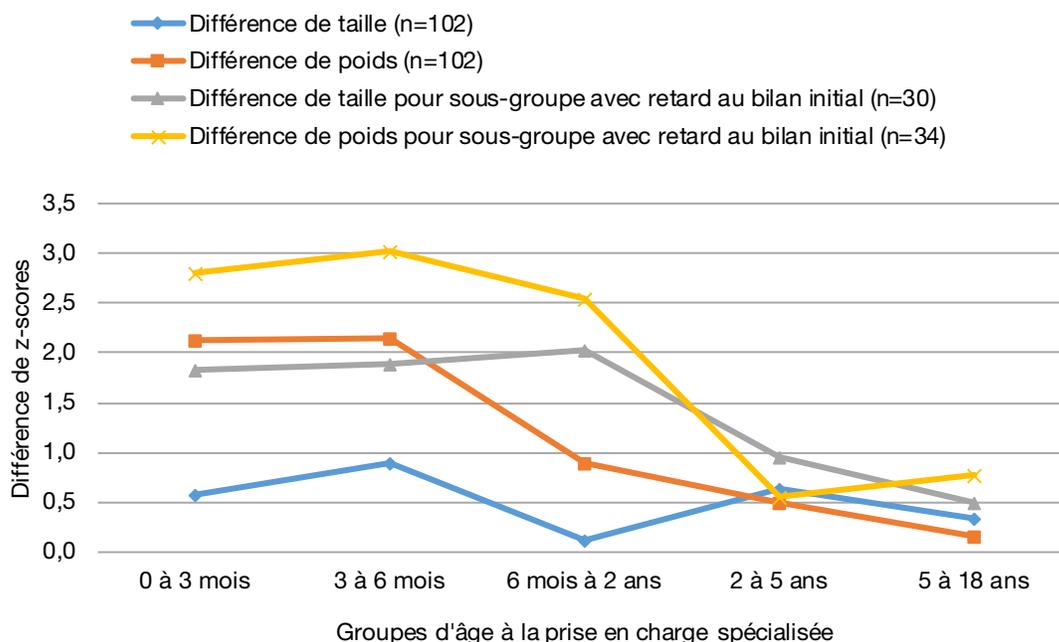


Figure 23 Nombre d'enfants avec différences de z-scores positives et négatives entre la fin du suivi et le bilan initial pour les enfants présentant un retard (z-scores < -2) statural ou pondéral au bilan initial (n = 102)



Une autre façon d'illustrer l'évolution staturo-pondérale est de considérer les médianes pour les divers groupes des différences individuelles entre les z-scores finaux et initiaux. Celles-ci sont représentées à la figure 24 pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces selon le groupe d'âge à la prise en charge spécialisée. Toutes les médianes sont positives. Pour les enfants pris en charge avant l'âge de deux ans, le rattrapage pour le poids est plus substantiel que celui pour la taille et l'ampleur des gains de taille et de poids est considérable pour le sous-groupe d'enfants avec un retard au bilan initial. Les gains et les écarts sont moins marqués pour les enfants pris en charge à un âge plus avancé. En complément de la figure 24, les médianes des z-scores lors du bilan initial et lors du suivi deux ans plus tard sont présentées à l'annexe 6. On remarque que pour les enfants ayant un retard au bilan initial (taille ou poids), la plus grande différence des z-scores observée à la figure 24 pour les groupes d'âge inférieurs à 2 ans ne semble pas attribuable à un z-score plus faible lors du bilan initial, mais bien à un meilleur z-score lors du suivi.

Figure 24 Médianes des différences de z-scores obtenues pour chaque groupe d'âge à la prise en charge des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces



6.3 Autres paramètres nutritionnels

Plusieurs paramètres nutritionnels retenus pour décrire l'état clinique au moment de la prise en charge spécialisée, dont l'élastase fécale et les dosages des vitamines D et E, fournissent aussi des renseignements pertinents pour suivre l'évolution clinique. Si ces analyses sont généralement demandées lors du bilan initial, il est probable que par la suite elles soient demandées au maximum une fois par année, sauf si une dégradation clinique est suspectée. Par conséquent, il avait été prévu que soient notés le résultat initial et deux résultats ultérieurs ainsi que le moins bon résultat parmi les résultats subséquents, si plus de trois résultats figuraient au dossier

Par ailleurs, des données relatives à la prise en charge des enfants viennent compléter le portrait de l'évolution clinique au cours de la période d'observation de deux ans. La prescription d'enzymes pancréatiques a ainsi été suivie à des intervalles approximatifs de 3 mois. Les besoins en enzymes

pancréatiques jettent un éclairage complémentaire au dosage de l'élastase fécale sur l'évolution de l'insuffisance pancréatique. L'ajout au traitement de la vitamine D peut, quant à lui, découler d'un résultat de dosage anormal de la vitamine D, mais il peut aussi découler d'un jugement clinique sur la sévérité de la malabsorption intestinale. Il s'agit donc encore une fois de deux informations complémentaires.

6.3.1 INSUFFISANCE PANCRÉATIQUE

Élastase fécale

L'insuffisance pancréatique n'est pas toujours présente à la naissance chez les enfants avec FK classique et peut se manifester plus tard. Alors qu'il y avait donc intérêt à suivre cette évolution au moyen des taux d'élastase fécale, les données recueillies se sont révélées peu informatives. En effet, cette analyse n'a été répétée en cours de suivi que chez 26 enfants. Dans la majorité des cas, les résultats ne reflétaient pas de changement quant au statut pancréatique. Quelques enfants seulement ont présenté soit une normalisation de taux témoignant initialement d'une insuffisance pancréatique légère à modérée, soit l'inverse. De telles fluctuations sont décrites dans la littérature, particulièrement chez les enfants de moins d'un an (O'Sullivan, 2013; VanDevanter, 2015).

Prescription d'enzymes pancréatiques

Comme nous l'avons vu précédemment, l'insuffisance pancréatique est présente chez la majorité des enfants avec une FK classique. Toutefois, même chez les enfants qui présenteront une insuffisance pancréatique, celle-ci ne se manifeste pas nécessairement dès la naissance et des enzymes pancréatiques ne sont donc pas toujours prescrits d'emblée. Les doses d'enzymes pancréatiques prescrites dépendent du type d'aliments consommés et les besoins par kg de poids vont normalement en décroissant avec l'âge. Celles recommandées à l'initiation du traitement sont généralement plus importantes chez les enfants de moins de 4 ans que chez les enfants de plus de 4 ans. Les médecins ajustent ensuite les doses prescrites en fonction des signes cliniques de malabsorption et de l'évolution staturo-pondérale de l'enfant. Aux fins de cette étude, on s'intéresse avant tout à une éventuelle augmentation de la dose prescrite comme témoin d'un contrôle inadéquat de la malabsorption.

Pour être en mesure de déceler des modifications significatives dans les doses prescrites au fil du temps, il était prévu de consigner les informations relatives à la prescription d'enzymes pancréatiques (Q29) lors de la prise en charge spécialisée et de noter ensuite jusqu'à huit prescriptions ultérieures, à des intervalles de 3 mois environ et aux mêmes dates que les paramètres staturo-pondéraux. Les informations recherchées figuraient en général au dossier de la clinique de FK et sur les feuilles sommaires des hospitalisations (médicaments à la sortie). Le recueil d'informations sur le traitement aux enzymes pancréatiques s'est néanmoins avéré complexe, dans la mesure où les prescriptions ne sont pas formulées de manière identique d'un enfant et d'une clinique à l'autre.

Une vingtaine de préparations commerciales d'enzymes pancréatiques (ou PANCRÉLIPASE) étaient disponibles au cours de la période couverte par l'étude. Les préparations contiennent en réalité trois enzymes utiles à la digestion des graisses, des sucres complexes et des protéines : LIPASE, AMYLASE, et PROTÉASE. Ces enzymes sont présentes en quantités et proportions variables dans les différentes préparations commerciales. La dose prescrite se calcule uniquement sur la base de la lipase. Les archivistes se devaient donc de noter avec soin : la date, le médicament prescrit ou la marque de commerce, la dose et la modalité de prescription. Pour cette dernière, il était impératif de préciser : si la dose était exprimée en unités de lipase, en comprimés ou en capsules; si elle était

formulée en kg; si elle était rapportée par repas ou par jour³⁹. Au moment de l'analyse, toutes les doses prescrites ont été transformées en unités de lipase par kg par repas, afin de pouvoir les comparer et identifier les augmentations réelles de doses plutôt que les ajustements en fonction du poids de l'enfant. Tel que décrit dans la méthodologie (section 2.3.1), divers profils ont par la suite été déduits des courbes individuelles des doses prescrites en fonction du temps. Ces profils ont ensuite été divisés en deux tendances principales : prescription stable ou à la baisse versus prescription à la hausse.

Parmi les enfants avec FK classique, ce sont bien entendu les 122 enfants avec une insuffisance pancréatique à qui des enzymes pancréatiques ont été prescrits de manière régulière. La proportion d'enfants chez qui une tendance à la hausse (ou un profil en U) a été observée est de 48,4 %, tel qu'indiqué au tableau 18. Chez les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, cette proportion est de 54,8 %. Ont également été recensés, les enfants à qui des doses dépassant la dose maximale usuelle de 10 000 U de lipase/kg/jour ont été prescrites au moins une fois ou au moins deux fois au cours du suivi de deux ans⁴⁰. Ces proportions sont plus importantes chez l'ensemble des enfants avec FK classique que chez les enfants de ce groupe sans signes d'appel précoces. Il faut dire que chez les enfants avec un iléus méconial, les doses prescrites initialement sont parfois très élevées.

Tableau 18 Nombre d'enfants avec des profils de prescription des enzymes pancréatiques à la hausse ou avec des prescriptions à doses élevées

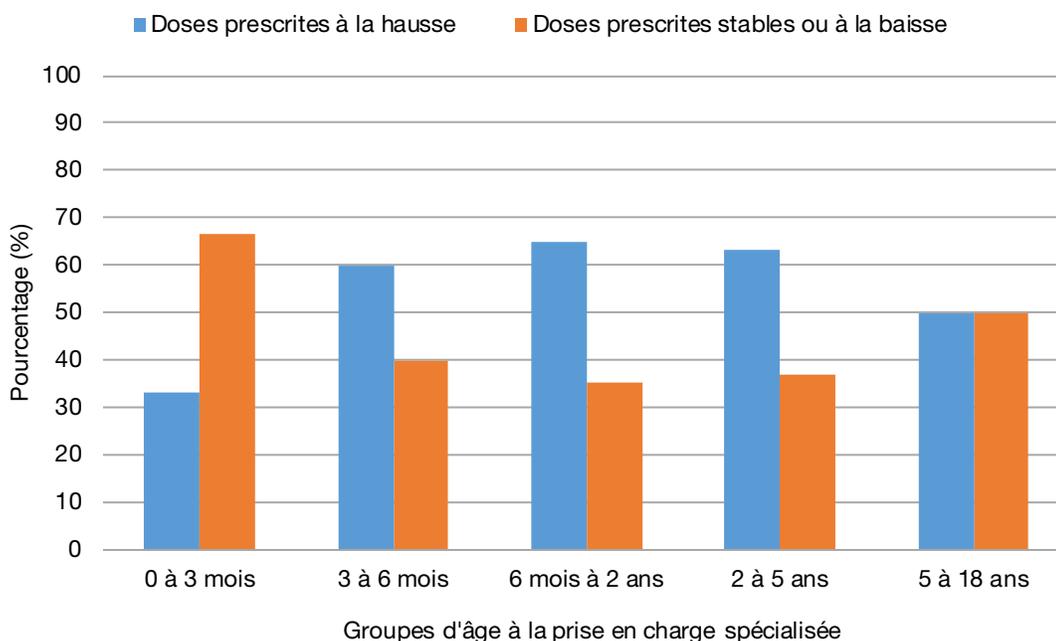
	FK classique (n = 122)	FK classique sans signes d'appel précoces (n = 84)
Nombre (%) d'enfants avec un profil de prescription à la hausse	59 (48,4 %)	46 (54,8 %)
Nombre (%) d'enfants avec au moins une prescription \geq 10 000 U de lipase/kg/jour	54 (44,3 %)	27 (32,1 %)
Nombre (%) d'enfants avec au moins deux prescriptions \geq 10 000 U de lipase/kg/jour	41 (33,6 %)	19 (22,6 %)

La figure 25 illustre la proportion d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces chez qui une tendance à la hausse ou à la baisse a été observée en ce qui a trait aux doses d'enzymes pancréatiques prescrites. La tendance à la hausse prédomine chez les enfants pris en charge entre 3 mois et 5 ans. Dans le groupe d'enfants pris en charge avant 3 mois, la tendance à la baisse l'emporte, étant présente chez deux tiers des enfants.

³⁹ Pour les jeunes enfants prenant plusieurs boires par jour ou recevant des gavages, les archivistes devaient faire le total des quantités prescrites jusqu'à obtenir un nombre d'unités de lipase par jour; pour les enfants plus âgés prenant 3 repas par jour, le nombre d'unités de lipase par repas pouvait être consigné, la prise en compte des collations se faisant au moment de l'analyse.

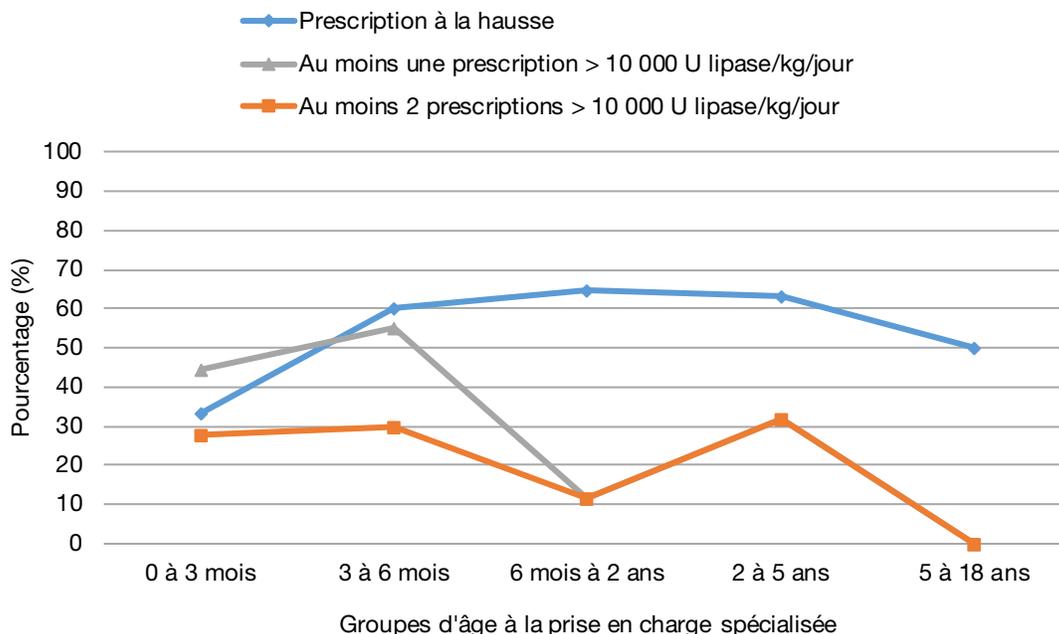
⁴⁰ Plusieurs lignes directrices recommandent de ne pas dépasser cette posologie ou du moins à ne pas la dépasser sans prendre des mesures de surveillance particulières (Borowitz, 2009; Sermet-Gaudelus, 2010). Toutefois, le bien-fondé de cette recommandation est débattu (Borowitz, 2013).

Figure 25 Proportion d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces chez qui la prescription d'enzymes pancréatiques présente une tendance à la hausse ou à la baisse, selon le groupe d'âge à la prise en charge spécialisée (n = 84)



Comme mentionné au tableau 18, environ un tiers des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces se sont vus prescrire au moins une fois une dose de lipase supérieure ou égale à 10 000 unités par kg par jour, tandis qu'un enfant sur cinq environ a eu au moins deux prescriptions de ce niveau. La figure 26 montre la répartition de ces observations en fonction de l'âge à la prise en charge spécialisée. Si une tendance globale à la hausse s'observe davantage chez les enfants pris en charge après 3 mois, la prescription d'une dose importante s'observe surtout chez les enfants pris en charge avant 6 mois d'âge.

Figure 26 Proportion d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces chez qui la prescription d'enzymes pancréatiques présente une tendance à la hausse ou dépasse le seuil de 10 000 U de lipase/kg/jour, selon le groupe d'âge à la prise en charge spécialisée (n = 84)



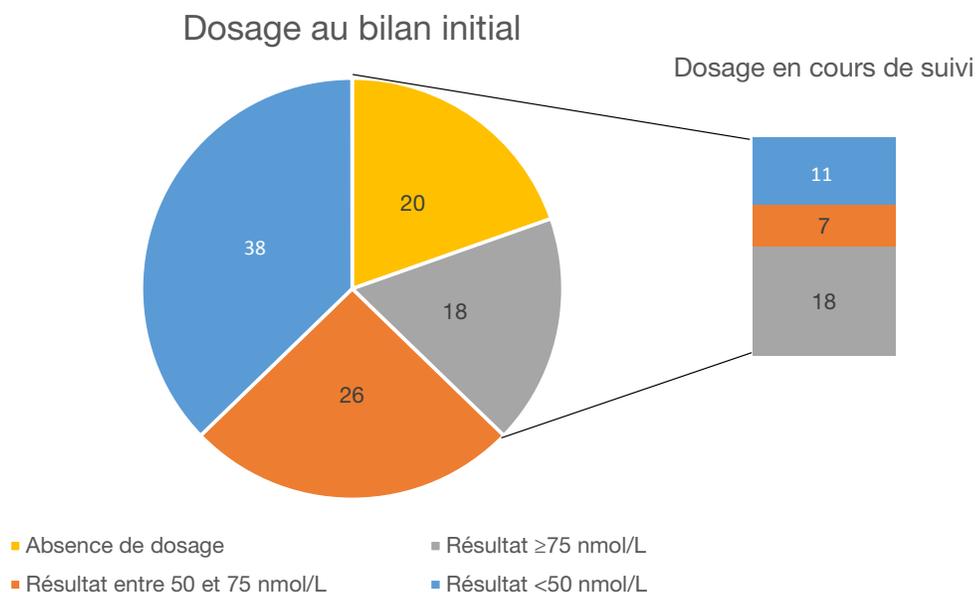
6.3.2 VITAMINE D

Les données recueillies en cours de suivi permettent d'analyser non seulement les résultats des dosages de la vitamine D répétés au fil du temps, mais aussi la prescription de vitamine D.

Dosage de la vitamine D

Les dosages des vitamines liposolubles en cours de suivi permettent de documenter les conséquences d'une malabsorption intestinale, connue ou d'apparition récente, mais aussi de suivre l'adéquation du traitement, le cas échéant. Ce second aspect n'a pas été abordé dans la présente étude. Puisqu'un traitement à la vitamine D avait vraisemblablement été prescrit à tous les enfants chez qui une insuffisance ou une déficience avaient été mise en évidence lors du bilan initial, une attention plus particulière a été accordée aux enfants chez qui le dosage initial montrait un taux normal de vitamine D, ou chez qui aucun dosage n'avait été réalisé pendant la période de 45 jours avant ou après la prise en charge spécialisée. La figure 27 indique que parmi les 38 enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces se trouvant dans ce cas de figure, des dosages ont été réalisés en cours de suivi chez 36 enfants. La moitié d'entre eux ont eu au moins un prélèvement indicatif d'une insuffisance ou d'une déficience en vitamine D.

Figure 27 Répartition du nombre d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, selon les résultats obtenus aux dosages de la vitamine D, lors du bilan initial et en cours de suivi pour les enfants avec absence de dosage ou résultat initial normal



Prescription de vitamine D

L'intérêt de colliger des données sur l'ajout au traitement de vitamine D (Q30) devait être de compléter l'information dérivée du dosage sanguin de cette vitamine en tant que témoin de la malabsorption intestinale. La date d'initiation de cette thérapie était plus particulièrement d'intérêt dans la mesure où elle pouvait signifier une perception clinique de mauvais contrôle de la malabsorption. Comme on s'intéressait à l'instauration d'un traitement chronique, les archivistes n'avaient pas à prendre en compte la prescription usuelle de vitamine D à tout enfant allaité. Une approche comparable à celle adoptée pour les enzymes pancréatiques, avec suivi de l'augmentation des doses, aurait aussi été intéressante, mais compte tenu du nombre de produits disponibles, l'effort requis semblait disproportionné par rapport à l'information générée. Ni la dose, ni la nature précise du produit prescrit ne devaient de ce fait être consignées⁴¹.

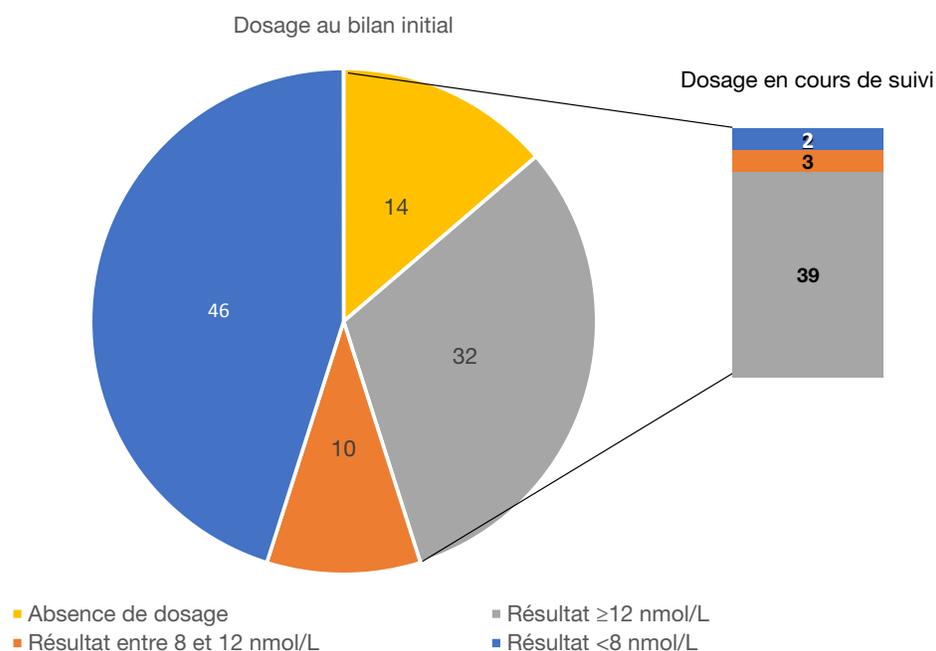
Il s'avère que plus de 92 % des enfants participants à l'étude se sont vus prescrire des suppléments de vitamine D et que cette proportion varie peu selon le sous-groupe d'intérêt, se situant à 92,2 % pour les enfants avec FK classique, 93,3 % pour les enfants avec CFTR-RD et 91,2 % pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces. Dans ce dernier groupe, seuls neuf enfants principalement issus du groupe pris en charge entre 5 et 18 ans ne se seraient pas vu prescrire de vitamine D.

⁴¹ Les options de réponse fournies (subdivisées en vitamine D seule, en multivitamines et en vitamine D avec calcium) étaient destinées à faciliter l'examen systématique des différentes formes de vitamine D commercialisées. D'autres formes de multivitamines que celles figurant sur la liste fournie existent et pouvaient être retenues, mais on a présumé que celles qui sont remboursées pour les patients avec FK sont plus fréquemment prescrites.

6.3.3 VITAMINE E

Pour examiner les résultats relatifs au dosage de la vitamine E, on a eu recours à une approche semblable à celle utilisée pour le dosage de la vitamine D. Ainsi, parmi les 46 enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces avec absence de dosage ou un taux de vitamine E supérieur à 12 µmol/L au bilan initial, 44 enfants ont eu des dosages en cours de suivi. Tel qu'illustré à la figure 28, dans la majorité des cas (89 %) les résultats étaient tous normaux, seulement 5 enfants ayant eu un taux sous la barre de 12 µmol/L. Pour le groupe des enfants avec une FK classique, des taux abaissés étaient observés pour 11 enfants sur les 79 avec absence de dosage ou taux normal de vitamine E au bilan initial.

Figure 28 Répartition du nombre d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces selon les résultats obtenus aux dosages de la vitamine E, lors du bilan initial et en cours de suivi pour les enfants avec absence de dosage ou résultat initial normal



6.4 Infections des voies respiratoires

Pour décrire l'évolution clinique des enfants sur le plan des infections respiratoires, ce sont essentiellement les résultats des cultures prélevées au cours de la période de suivi qui fournissent l'information recherchée (Q26), mais également l'ajout au traitement chronique d'azithromycine (Q32).

6.4.1 CULTURES DES VOIES RESPIRATOIRES

Les cultures bactériennes des voies respiratoires font partie des examens demandés de façon régulière lors des consultations spécialisées pour les enfants avec FK classique, en plus de faire l'objet de prescriptions *ad hoc* selon l'état clinique des enfants. Pour étayer l'évolution clinique au fil du temps, il s'avère important de documenter si et à quelle fréquence des germes délétères ont été identifiés. En effet, l'âge lors d'une première colonisation au *Pseudomonas aeruginosa* n'est pas le seul facteur d'importance d'un point de vue pronostique. Il faut aussi tenir compte du passage

éventuel à une colonisation chronique. Différentes définitions de la colonisation intermittente et chronique circulent. Elles reposent en général sur la proportion de cultures positives sur une période de plusieurs mois. Cependant, afin de ne pas comptabiliser plusieurs résultats de cultures positives prélevées au cours du même épisode infectieux, les cultures prélevées à moins d'un mois environ suivant une culture positive ne sont pas prises en considération. L'outil d'extraction des données prévoyait donc la possibilité de consigner un résultat de culture par mois pendant 24 mois, si des prélèvements avaient été effectués à cette fréquence.

Présence de *Pseudomonas aeruginosa*

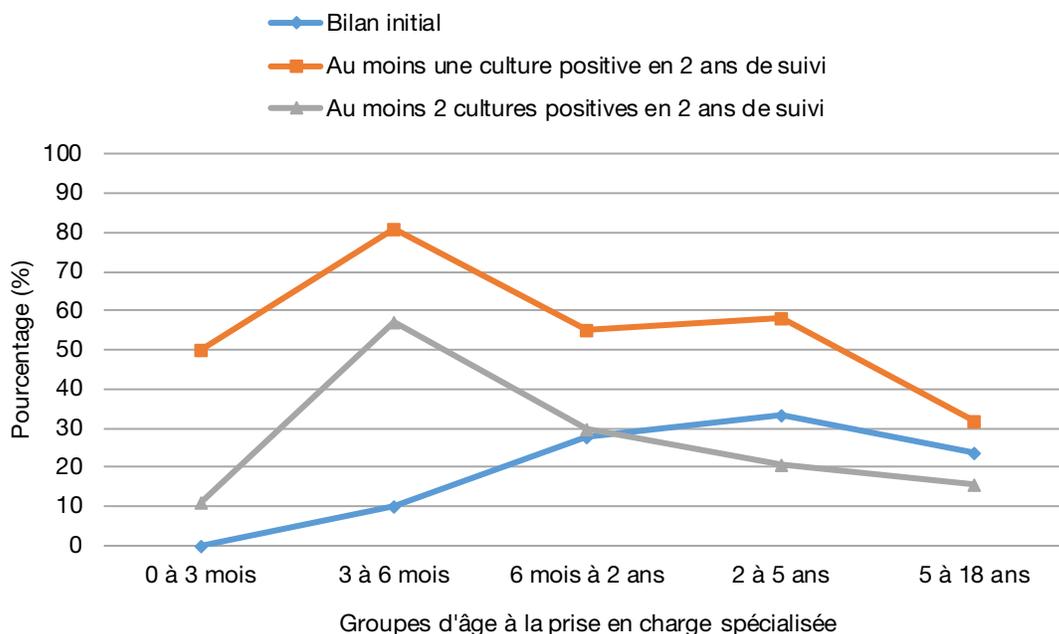
Dans un premier temps, la proportion d'enfants ayant eu une infection au *Pseudomonas aeruginosa* à au moins une et à au moins deux reprises au cours de la période d'observation fut examinée. Ce décompte tient compte des enfants dont la culture réalisée lors du bilan initial était positive pour le *P.a.* Globalement, 50,6 % de tous les enfants ont eu au moins une culture positive. Les résultats pour les divers groupes d'intérêt figurent au tableau 19. Presque 56 % des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces ont eu une culture révélant la présence de *P.a.* au cours des 2 ans de suivi et 27,5 % d'entre eux, 2 cultures positives. Ces chiffres sont un peu plus élevés que ceux enregistrés pour l'ensemble des enfants avec FK classique. Il est à noter que dans le groupe avec CFTR-RD, 26,7 % des enfants ont été infectés à une reprise au moins. La différence observée entre les groupes avec FK classique et avec CFTR-RD, bien que frappante de prime abord, n'est cependant pas statistiquement significatives (test de Fisher avec valeur $p = 0,605$).

Tableau 19 Présence de *Pseudomonas aeruginosa* dans les cultures des voies respiratoires

	FK classique (n = 141)	FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102)
Enfants avec au moins une culture positive pour <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en 2 ans de suivi	75 (53,2 %)	57 (55,9 %)
Enfants avec au moins deux cultures positives pour <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en 2 ans de suivi	37 (26,2 %)	28 (27,5 %)

Les données pour le groupe des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces sont davantage détaillées selon les groupes d'âge à la prise en charge spécialisée à la figure 29. Si au moment du bilan initial, les enfants pris en charge avant 3 mois n'ont pas encore été infectés, la proportion de cultures positives pour le *P.a.* semble aller en s'accroissant avec l'âge à la prise en charge, sauf pour le dernier groupe. Au bout de 2 ans, toutefois, au moins 50 % des enfants pris en charge avant 5 ans ont été colonisés au moins une fois, la proportion la plus élevée concernant les enfants pris en charge entre 3 et 6 mois.

Figure 29 Proportion d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces qui ont eu des cultures des voies respiratoires positives pour le *Pseudomonas aeruginosa* lors du bilan initial et au cours du suivi, selon le groupe d'âge à la prise en charge spécialisée (n = 102)



En ce qui a trait aux caractéristiques familiales, la situation après deux ans de suivi se distingue de la situation lors du bilan initial. En effet, 70 % des enfants avec FK classique dont un frère ou une sœur a été colonisé au *P.a.* auront eu au moins une culture positive au bout de deux ans de suivi (7/10). La proportion est semblable pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces (5/7).

Colonisation chronique

Une définition de colonisation chronique au *P.a.* assez simple et conciliable avec les informations colligées a été adoptée pour les besoins de la présente étude⁴². Cette définition nécessite d'avoir au moins 6 résultats de cultures espacées d'au moins un mois sur une année et 50 % de ces cultures doivent être positives. Sept enfants du groupe avec FK classique sans signes d'appel précoces répondaient au critère de colonisation chronique au *P.a.* sur une période d'un an⁴³. Ils sont répartis dans tous les groupes d'âge à la prise en charge.

À l'inverse, en restreignant l'analyse aux 138 enfants chez qui au moins 6 cultures des voies respiratoires avaient été réalisées au cours de la première année de suivi, on dénombre 85 enfants, soit 61,6 % de ce groupe, qui étaient exempts de *P.a.* au cours de cette année et 67 d'entre eux, soit 48,6 %, l'étaient toujours au cours de l'année suivante.

⁴² Plusieurs définitions ont été proposées au fil du temps. L'historique en est dressé par Pressler et collaborateurs. La proportion des cultures positives pour le *P.a.* est au cœur de ces définitions mais la fréquence des prélèvements nécessaires peut varier. Certaines définitions tiennent aussi compte du type de prélèvements, nécessitant un nombre minimum variable de cultures par année selon qu'il s'agisse d'une culture sur expectoration ou sur écouvillon, par exemple. (Pressler, 2011)

⁴³ Pour ce calcul, la période d'un an considérée pouvait débuter à la date de n'importe laquelle des cultures positives et ne devait donc pas correspondre à la première ou à la seconde année de suivi après la prise en charge spécialisée.

Il nous a également semblé intéressant de voir combien d'enfants n'avaient aucune culture positive, c.-à-d. ni *P.a.*, ni *Staphylococcus aureus*, ni d'autres germes, parmi ceux qui avaient eu des prélèvements pour cultures des voies respiratoires sur une base régulière. En reprenant à nouveau des critères semblables à ceux proposés ci-dessus, soit un minimum de 6 cultures espacées d'au moins un mois sur un an, il s'avère que 5 enfants sur 138 enfants ayant eu au moins 6 cultures sur la première année de suivi n'ont eu aucun germe sur l'ensemble de leurs prélèvements. Pour la deuxième année de suivi, ce ne sont que deux enfants sur 43 qui étaient exempts de germes à toutes leurs cultures des voies respiratoires.

6.4.2 AJOUT AU TRAITEMENT D'AZITHROMYCINE

L'ajout au traitement chronique d'azithromycine a été recommandé chez les enfants avec infection chronique au *P.a.* (Borowitz, 2009). La collecte d'information à l'égard de ce traitement a donc été proposée comme une façon alternative de déceler les enfants aux prises avec des infections délétères. Toute prescription temporaire d'azithromycine, en cours d'hospitalisation par exemple, n'était donc pas considérée si elle n'était pas poursuivie en ambulatoire. L'ajout d'azithromycine au traitement chronique des enfants participants à l'étude fut plutôt rare. En effet, 7 enfants avec une FK classique se sont vu prescrire de l'azithromycine au cours des deux années de suivi, dont 5 enfants sans signes d'appel précoces, ce qui représente 5 % environ des enfants de ces groupes.

6.5 Atteinte pulmonaire

Le principal outil d'évaluation de la fonction pulmonaire demeure la spirométrie (Q27) mais, comme décrit précédemment, celle-ci n'est utilisable que chez des enfants de cinq ans ou plus environ. Des informations complémentaires peuvent être tirées des modifications apportées au traitement des enfants, notamment en cas d'ajout de corticoïdes inhalés (Q33) et de mucolytiques (Q31) au traitement ambulatoire chronique.

6.5.1 SPIROMÉTRIE

La fréquence à laquelle une épreuve de fonction respiratoire est demandée par les médecins assurant le suivi des enfants avec FK dépend dans une certaine mesure du type de FK, de l'âge de l'enfant et de son évolution clinique. Ayant escompté un nombre limité d'examen, nous avons prévu que trois résultats pouvaient être enregistrés par ordre chronologique. S'il y avait plus de trois résultats au dossier pour la spirométrie, le moins bon résultat parmi les résultats subséquents devait être consigné, à condition que celui-ci ait été prescrit lors d'une visite de routine à la clinique de FK et non au cours d'une hospitalisation.

Au total, ce n'est que pour 18 enfants que des résultats de spirométrie figuraient au dossier médical, dont 4 enfants avec CFTR-RD et 14 avec une FK classique sans signes d'appel précoces. Ce décompte inclut les 13 enfants pour qui une spirométrie avait été réalisée lors du bilan initial. La fonction pulmonaire s'est révélée anormale à un moment ou un autre au cours de la période d'observation pour 4 enfants sur les 18 pour lesquels des données de spirométrie étaient disponibles, soit 22 % environ. Ces quatre enfants font partie du groupe avec une FK classique sans signes d'appel précoces. Les conclusions pouvant être tirées de ces résultats doit cependant tenir compte du fait que le nombre d'examen effectués est très restreint. Même pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces pris en charge entre 5 et 18 ans, des résultats de spirométrie ne sont disponibles que pour 8 enfants sur 19.

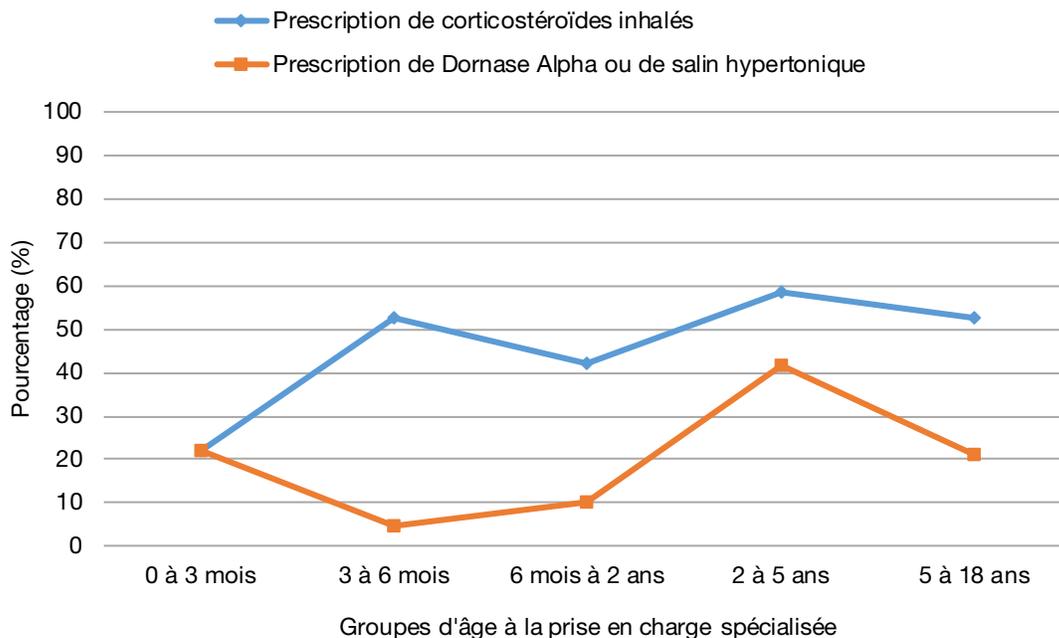
6.5.2 AJOUT AU TRAITEMENT DE CORTICOÏDES INHALÉS OU DE MUCOLYTIQUES

Parmi les interventions thérapeutiques qui peuvent renseigner sur l'évolution de la santé respiratoire, les ajouts au traitement ambulatoire chronique, de corticoïdes inhalés et de mucolytiques représentent des informations susceptibles d'être adéquatement consignées dans les notes cliniques des cliniques externes de FK ainsi que sur les feuilles sommaires et sur les consignes transmises lors de la sortie après une hospitalisation. Ces traitements sont ajoutés au traitement de base lorsque celui-ci n'est pas en mesure de contrer une détérioration clinique sur le plan respiratoire.

Globalement, 47,5 % des enfants avec FK classique se sont vus prescrire des corticoïdes inhalés au cours de la période d'observation de deux ans, et des solutions salines hypertoniques ou de la Dornase Alpha ont été prescrites pour 21,8 % d'entre eux.

La figure 30 illustre pour quelle proportion d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces des corticoïdes inhalés et des mucolytiques ont été prescrits selon les groupes d'âge à la prise en charge spécialisée. Cette proportion oscille entre 42 et 58 % pour les corticoïdes inhalés chez les enfants pris en charge après 3 mois; pour les mucolytiques, elle atteint 40 % uniquement pour le groupe pris en charge entre 2 et 5 ans.

Figure 30 Proportion des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces à qui des corticoïdes inhalés ou des solutions mucolytiques ont été prescrits en cours de suivi, selon le groupe d'âge à la prise en charge spécialisée (n = 102)



6.6 Atteinte hépato-biliaire

Comme pour l'état clinique au moment de la prise en charge spécialisée, ce sont les dosages de bilirubine (Q24) et de transaminases (Q25), ainsi que les résultats des échographies abdominales (Q28), qui permettront de tracer un portrait de l'évolution clinique sur les plans hépatique et biliaire. S'y ajoutent quelques observations liées à la prescription d'ursodiol (Q34).

6.6.1 DOSAGES DE LA BILIRUBINE ET DE L'ALANINE AMINOTRANSFÉRISE

Le suivi des dosages de la bilirubine et de l'alanine aminotransférase (ALT) au cours de la période d'observation est d'intérêt dans la mesure où des taux élevés peuvent signaler l'apparition de nouvelles altérations au bilan hépatique. Il était prévu que soient notés 3 résultats en ordre chronologique⁴⁴ (incluant, le cas échéant, le prélèvement au bilan initial). Par ailleurs, si plus de 3 dosages figurent au dossier sur la période de suivi de 2 ans, le résultat le plus élevé parmi les dosages additionnels se devait d'être consigné également.

Parmi les 145 enfants qui avaient un résultat normal au dosage de la bilirubine lors du bilan initial ou qui n'avaient pas eu de prélèvement pendant la période correspondant au bilan initial, des dosages de bilirubine ont été réalisés par la suite pour 101 enfants. Seulement 3 enfants avec FK classique, soit 3,3 % de ce groupe, ont eu au moins un résultat élevé au cours de la période d'observation. Deux enfants faisaient partie du groupe des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces (2,6 %) et ils avaient tous deux été pris en charge entre l'âge de 5 et de 18 ans.

Quant aux dosages d'ALT, ils étaient disponibles en cours de suivi pour 100 enfants sur les 140 enfants ayant eu un résultat normal au dosage initial ou une absence de prélèvement pendant la période correspondant au bilan initial. Vingt et un d'entre eux ont eu au moins un résultat élevé dont 20 enfants avec FK classique et un enfant avec CFTR-RD. Cela correspond à 22,5 % des enfants avec FK classique dans cette situation. Douze d'entre eux n'avaient pas de signes d'appel précoces, soit 20,3 % des enfants de ce groupe qui n'avaient pas de taux élevé initialement.

Enfin, lorsque les résultats au bilan initial et en cours de suivi sont combinés (tableau 20), il ressort que parmi les enfants ayant eu au moins un dosage au cours de la période d'observation, 11,7 % des enfants avec FK classique ont eu au moins un résultat élevé de bilirubine et 37,7 % au moins une fois un taux élevé d'ALT. Les proportions correspondantes pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces sont de 6,5 % et de 38,4 %.

⁴⁴ Pour bilirubine cependant, de nombreux contrôles pouvant être demandés au cours d'une hospitalisation, une seule mesure par hospitalisation devait être retenue, soit celle avec le résultat le plus élevé.

Tableau 20 Nombre et proportion d'enfants avec des taux de bilirubine ou d'ALT élevés à au moins une reprise au cours de toute la période d'observation parmi les enfants avec FK classique et avec FK classique sans signes d'appel précoces

	FK classique	FK classique sans signes d'appel précoces
Taux de bilirubine conjuguée > 6 µmol/L (ou de bilirubine totale > 25 µmol/L)	13/111 (11,7 %)	6/93 (6,5 %)
Taux d'alanine aminotransférase ≥ 45 U/L	52/138 (37,7 %)	38/99 (38,4 %)

6.6.2 ÉCHOGRAPHIE ABDOMINALE

Au sujet de l'échographie abdominale, on pouvait s'attendre à ce que des anomalies soient observées chez un nombre limité d'enfants, étant donné la période relativement courte de suivi après le diagnostic. Toutefois, certains signes constituent une indication d'évolution défavorable dont il faut tenir compte dans le portrait clinique de ce groupe d'enfants. Partant de l'hypothèse que ces examens ne sont en général pas prescrits plus d'une fois par an, à moins d'une dégradation de l'état clinique de l'enfant ou de la survenue d'anomalies biochimiques, jusqu'à trois résultats d'examen pouvaient être consignés.

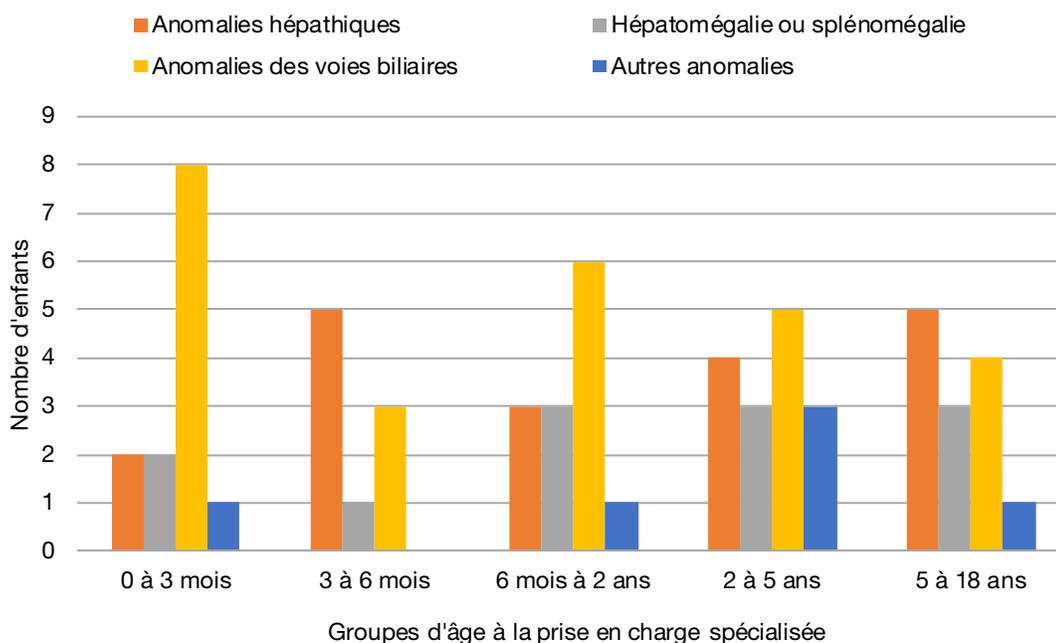
Pour les enfants ayant eu une ou plusieurs échographies, les réponses fournies au moins une fois sont comptabilisées au tableau 21, selon les sous-groupes d'intérêt. La réponse désignant l'absence d'anomalie du foie n'a donc pas été reprise ci-dessous puisque ce résultat pourrait avoir été contredit par un examen subséquent. Le nombre d'anomalies rapporté ici comprend les anomalies répertoriées au moment du bilan initial et résumées au tableau 15. Si les différences entre le nombre d'anomalies totales et le nombre d'anomalies présentes initialement suggère qu'une évolution défavorable s'est produite chez plusieurs enfants, il ne faut pas perdre de vue que les dénominateurs ne sont pas les mêmes, tous les enfants n'ayant pas bénéficié d'une échographie abdominale dès leur prise en charge spécialisée. Il est à noter que parmi les 12 enfants avec CFTR-RD ayant eu au moins une échographie abdominale, un nombre restreint d'anomalies hépato-biliaires ont été répertoriées en cours de suivi, alors qu'aucune n'avait été signalée lors du bilan initial.

Tableau 21 Nombre d'enfants chez qui des anomalies ont été observées au moins une fois aux échographies abdominales réalisées au cours des deux années de suivi

	FK classique (n = 125)	FK classique sans signes d'appel précoces (n = 88)
Anomalies hépatiques	24 (19,2 %)	19 (21,6 %)
Hépatomégalie ou splénomégalie	15 (12,0 %)	12 (13,6 %)
Anomalies des voies biliaires	37 (29,6 %)	26 (29,5 %)
Autres anomalies	10 (8,0 %)	6 (6,8 %)

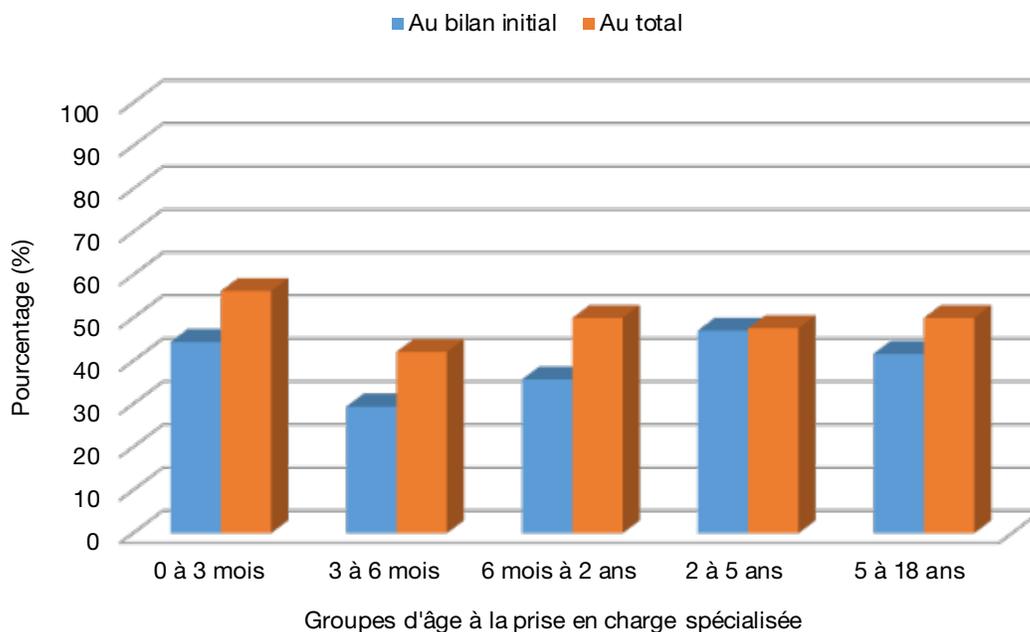
La figure 31 illustre les anomalies rapportées pour les enfants avec une FK classique sans signes d'appel précoces ayant eu au moins une échographie abdominale au cours des 2 ans de suivi, selon l'âge au moment de la prise en charge spécialisée. Les anomalies de la vésicule ou des voies biliaires et les anomalies du parenchyme hépatique sont les anomalies touchant le plus grand nombre d'enfants dans tous les groupes d'âge à la prise en charge. L'hépatomégalie ou splénomégalie sont tout de même signalées pour une douzaine d'enfants.

Figure 31 Distribution des anomalies observées au moins une fois aux échographies abdominales réalisées au cours des deux années de suivi chez les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, selon le groupe d'âge à la prise en charge spécialisée (n = 88)



Les différentes anomalies hépatiques ou biliaires signalées à l'échographie abdominale ne sont pas associées à un fardeau de maladie équivalent. Même à l'intérieur d'une des catégories de réponses, les conséquences peuvent être très variables. Un parenchyme hépatique légèrement hétérogène pourrait être une observation non spécifique à un très jeune âge, par exemple; alors qu'une stéatose, voire une cirrhose, deux éventualités tout de même plus rares, compromettent notablement le pronostic de l'enfant. Ce n'est donc qu'à titre indicatif qu'est fournie une estimation du nombre d'enfants affectés par l'une ou l'autre des catégories suivantes : anomalies du parenchyme hépatique (incluant les signes de stéatose, de cirrhose et d'hypertension portale), hépatomégalie, splénomégalie ou anomalies de la vésicule ou des voies biliaires. Parmi les enfants avec FK classique, 36,8 % présentaient l'une ou l'autre de ces anomalies lors du bilan initial, tandis que l'une d'entre elles était recensée au moins une fois chez 47,2 % des enfants ayant eu au moins une échographie en 2 ans de suivi. Les chiffres correspondants pour le groupe d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces sont de 39,1 % et de 48,9 % respectivement. La figure 32 en illustre la répartition selon les groupes d'âge à la prise en charge spécialisée.

Figure 32 Distribution des anomalies⁴⁵ observées au moins une fois aux échographies abdominales chez les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, selon le groupe d'âge à la prise en charge spécialisée, lors du bilan initial (n = 69) et globalement (n = 88)



6.6.3 AJOUT AU TRAITEMENT D'URSODIOL

L'ursodiol, ou acide ursodésoxycholique, est un acide biliaire dont la prescription est recommandée par certains spécialistes lorsqu'il y a une atteinte hépatique (Kobelska-Dubiel, 2014; Debray, 2011). Le fait de suivre l'ajout au traitement chronique d'ursodiol est donc une façon complémentaire de répertorier l'apparition d'une atteinte hépatique. Seule une prescription faite sur une base récurrente devrait être consignée et aucune information sur la dose prescrite n'était retenue.

Au total, 20 enfants ont été mis sous ursodiol au cours de la période d'observation de deux ans suivant la prise en charge spécialisée, soit 12,9 % des participants à l'étude. De ceux-ci, 19 enfants avaient une FK classique, dont 9 avec signes d'appel précoces. Les 10 autres, sans signes d'appel précoces, étaient distribués dans tous les groupes d'âge à la prise en charge spécialisée.

⁴⁵ Les anomalies recensées dans cette figure comprennent les anomalies du parenchyme hépatique, l'hépatomégalie, la splénomégalie et les anomalies de la vésicule ou des voies biliaires.

7 Utilisation des services de santé

L'errance diagnostique désigne une quête diagnostique qui aboutit à l'établissement d'un diagnostic et d'une prise en charge après un délai considéré comme excessif. Si le délai diagnostique constitue la première facette abordée dans la présente étude, l'analyse de la quête diagnostique elle-même est d'intérêt pour compléter le portrait de l'errance diagnostique. Plusieurs facteurs peuvent contribuer au fait que le diagnostic puisse ne pas être évoqué ou confirmé malgré l'existence de manifestations cliniques. Les facteurs recensés lors du Forum de dialogue mené en 2011 par l'INSPQ étaient : le manque de spécificité et la variabilité des symptômes initiaux, le manque de suivi longitudinal et de continuité des soins pour les jeunes enfants, les lacunes dans les connaissances des médecins, les délais et l'absence de lignes directrices claires pour la prescription du Test à la sueur (INSPQ, *Forum des dialogues*, 2012). Selon les témoignages des parents, cette quête diagnostique résulte généralement en une multiplication des consultations auprès de professionnels de la santé que ce soit à l'urgence, en cabinet, en CLSC, ou en hospitalisation.

De là découle la proposition, intégrée au protocole de la présente étude, de documenter l'utilisation des services par les enfants participants à l'étude. L'objectif 4 portait d'ailleurs spécifiquement sur l'analyse de l'utilisation des services de santé avant le diagnostic de FK et après l'établissement du diagnostic pour la période de suivi prévue à l'étude⁴⁶. La plus-value de cette approche était de pouvoir apprécier la consommation cumulative de services sur différentes périodes tout en faisant des liens avec les renseignements cliniques et biologiques recueillis à partir des dossiers médicaux. L'utilisation des services, entre le moment de la naissance et celle du diagnostic, n'est généralement pas consignée dans les registres ou autres banques de données mises sur pied par les experts cliniques du domaine. À notre connaissance, ce type de données n'est pas disponible pour le Québec.

Une telle analyse requiert toutefois l'accès à des données médico-administratives. C'est ainsi qu'une demande devait être faite auprès de la RAMQ pour l'obtention de données provenant des fichiers de la RAMQ sur les services médicaux facturés à l'acte et sur les services pharmaceutiques, ainsi que des données sur les hospitalisations de la banque Med-ECHO. Comme les données des différentes banques devaient en outre être jumelées et liées aux données extraites des dossiers médicaux, une demande d'autorisation devait être introduite auprès de la CAI. Ces démarches entraînant des délais non négligeables, le MSSS a préféré scinder l'étude en deux phases afin d'obtenir dans des délais plus courts, les données issues des dossiers médicaux.

En conséquence, ce chapitre porte exclusivement sur l'utilisation des services au cours de la période de deux ans qui fait suite à la prise en charge spécialisée. À partir des dossiers révisés, les informations sur le nombre, la durée et les motifs des hospitalisations ont été extraites (Q35 et Q36). S'y ajoutent, des informations sur la prescription d'antibiotiques par voie intraveineuse, principalement en cours d'hospitalisation mais aussi à domicile (Q35 et Q37).

⁴⁶ Initialement, une période d'observation de 5 ans après le diagnostic était prévue. Toutefois, en raison des contraintes et échéances, celle-ci a été ramenée à 2 ans.

7.1 Hospitalisations en cours de suivi

Comme la FK est une maladie multisystémique, diverses manifestations ou complications peuvent être à la base d'hospitalisations, dont la fréquence finit par dépasser celle observée dans la population générale du même âge. On cherche ici à documenter la fréquence des hospitalisations en lien avec la FK, que ce soit pour les manifestations nutritionnelles, digestives, hépatiques ou respiratoires de la maladie, ou pour des complications plus rares de la maladie comme l'obstruction intestinale distale. Devant une suspicion de FK, il arrive aussi que les enfants soient hospitalisés pour procéder plus rapidement au bilan diagnostique et mettre en route le traitement et l'éducation aux parents.

Comme la collecte des données pour cette première phase de l'étude n'avait pas recours à des banques de données administratives, et qu'il n'était pas réaliste d'envisager une recherche systématique dans les archives de tous les hôpitaux du Québec, l'extraction des données reposait sur l'information consignée dans les dossiers des cliniques de FK et des dossiers médicaux détenus dans le centre hospitalier où était située la clinique de FK suivant l'enfant. Pour les hospitalisations sur place, les dossiers et les feuilles sommaires des hospitalisations de l'enfant pouvaient être consultés. Dans certains cas, l'examen des feuilles sommaires pouvaient suffire à colliger les informations recherchées; dans d'autres, il s'avérait nécessaire de consulter les notes cliniques, particulièrement à la note d'admission pour le motif d'hospitalisation et la dernière note d'évolution ou de la dernière prescription, pour le traitement à la sortie. Le relevé de pharmacie des médicaments prescrits en hospitalisation pouvait, si accessible, être très utile.

Les informations concernant d'éventuelles hospitalisations dans d'autres hôpitaux étaient parfois disponibles, sous forme de correspondance et de feuilles sommaires ou consignées dans les notes cliniques du dossier de la clinique de FK. Cette information était alors prise en compte, même si elle était potentiellement moins complète. De plus amples vérifications n'étaient cependant pas effectuées. Par contre, pour les enfants vus dans plusieurs cliniques de FK, on procédait à la comparaison des diverses sources d'information afin de ne pas compter certaines hospitalisations en double.

7.1.1 FRÉQUENCE ET DURÉE D'HOSPITALISATION

Les données présentées ci-dessous portent sur l'ensemble des hospitalisations retracées dans les dossiers médicaux des enfants des divers sous-groupes d'intérêt, quels que soient les motifs d'hospitalisation. Par la suite, l'analyse sera davantage ciblée afin d'apprécier l'utilisation des services hospitaliers en lien avec des complications de la FK touchant des organes ou systèmes spécifiques. La période couverte par l'analyse débute avec la prise en charge spécialisée, que celle-ci ait débuté en cours d'hospitalisation⁴⁷ ou lors de la première visite en clinique de FK, et la collecte de données se poursuit pendant les 2 années d'observation. L'analyse inclut tous les enfants, sauf un, participant à l'étude. Pour le calcul de la durée d'hospitalisation, un calcul standard fut appliqué (date de départ moins date d'admission) sans tenir compte des heures précises d'admission et de départ.

⁴⁷ Cette hospitalisation est alors comptabilisée. Il s'agit généralement d'une hospitalisation pour bilan diagnostique, mais ce bilan et la prise en charge peuvent aussi être initiés lors d'une hospitalisation pour d'autres manifestations de la maladie auquel cas plusieurs motifs auront été consignés.

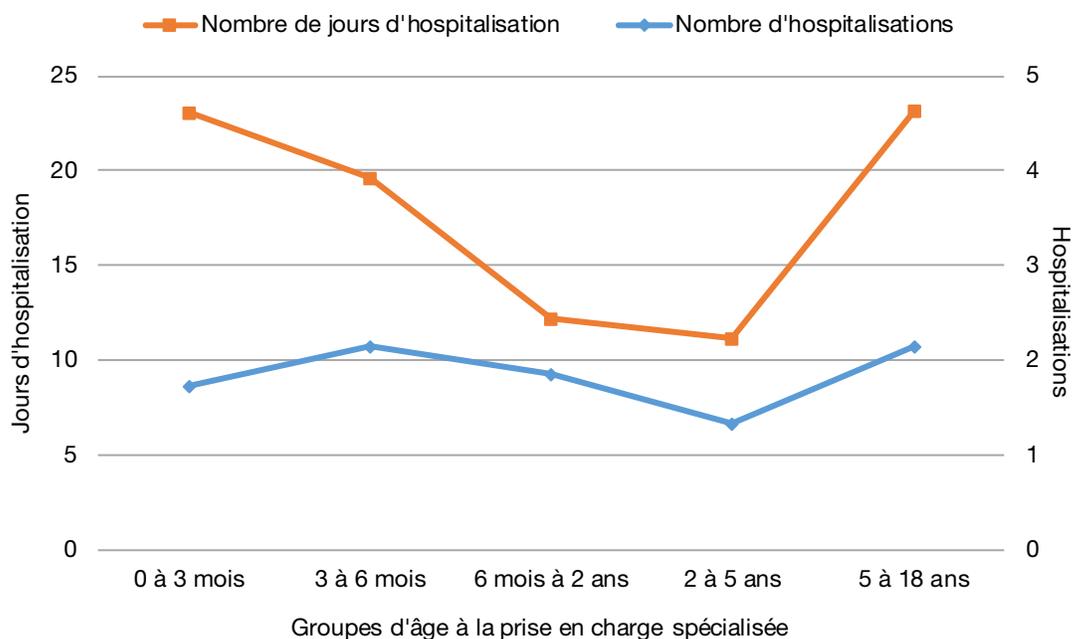
Le tableau 22 montre le nombre moyen d'hospitalisations, ainsi que la durée totale d'hospitalisations sur deux ans enregistrée en moyenne pour les enfants avec FK classique, avec FK classique sans signes d'appel précoces et pour ceux avec CFTR-RD. Si pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces le nombre moyen d'hospitalisations observé est de 1,8 sur la période de suivi avec une durée cumulative de 17,5 jours en moyenne, les enfants avec FK classique ont des moyennes légèrement supérieures et ceux avec CFTR-RD, des moyennes nettement moins élevées. Il est à noter que 58 % des enfants avec signes d'appel précoces ont été diagnostiqués en raison d'un iléus méconial. Or, les enfants avec iléus méconial ont été hospitalisés en moyenne 3,5 fois au cours des deux années d'observation et la durée cumulative médiane de ces hospitalisations est de 42 jours en deux ans. Les profils d'hospitalisations de ces enfants expliquent donc les différences observées entre les enfants avec et sans signes d'appel précoces. Enfin, treize enfants n'ont pas été hospitalisés au cours de la période d'observation ce qui représente 8,3 % de l'ensemble du groupe. Cinq d'entre eux font partie du groupe CFTR-RD et 8 du groupe avec FK classique sans signes d'appel précoces.

Tableau 22 Nombres moyens d'hospitalisations et de jours d'hospitalisation en 2 ans de suivi

	FK classique (n = 141)	FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102)	CFTR-RD (n = 15)
Nombre moyen d'hospitalisations en 2 ans de suivi	2,2	1,8	1,2
Durée cumulative d'hospitalisation (moyenne en jours)	22,2	17,5	9,7

La figure 33 illustre les résultats correspondants obtenus pour chaque groupe d'âge à la prise en charge spécialisée des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces. Alors que le nombre moyen d'hospitalisations semble peu varier avec l'âge à la prise en charge, la durée cumulative varie substantiellement, avec des moyennes de 23 jours pour les groupes pris en charge avant 3 mois et après 5 ans, contre 11 à 12 jours pour les groupes pris en charge entre 6 mois et 5 ans.

Figure 33 Nombres moyens d'hospitalisations et de jours d'hospitalisation en 2 ans de suivi pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces par groupe d'âge à la prise en charge spécialisée (n = 102)



7.1.2 COMPARAISON AVEC LA POPULATION GÉNÉRALE

Dans la population générale, les taux d'hospitalisation varient avec l'âge, les enfants de moins d'un an étant, par exemple, davantage hospitalisés que les enfants âgés de 1 à 4 ans. Dans le cadre de cette étude, un taux d'hospitalisation par année a été calculé pour les divers sous-groupes d'intérêt, en procédant à une approximation sur la durée de suivi⁴⁸. Ces taux sont présentés au tableau 23 pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces selon l'âge à la prise en charge spécialisée. Y figurent également les taux obtenus pour une cohorte d'enfants issus de la population générale et appariés pour l'âge et l'année de prise en charge aux enfants avec FK classique. En fait, pour chaque participant à l'étude du groupe FK, environ 2500 individus ayant le même âge au cours de la même année calendrier étaient sélectionnés au hasard et leurs hospitalisations étaient dénombrées dans la banque Med-ECHO pour une période de deux ans à partir de l'âge correspondant à la prise en charge spécialisée.

⁴⁸ Même si les archivistes avaient été instruites de couvrir une période de deux ans après la date de prise en charge spécialisée, les durées réelles de suivi pouvaient varier en fonction des données disponibles. Pour les hospitalisations, la dernière hospitalisation enregistrée a eu lieu 765 jours, soit un peu plus de 25 mois, après la date de prise en charge et la durée moyenne de suivi pour le poids et la taille était de 25,5 mois.

Tableau 23 Taux annuels d'hospitalisation pour 1000 enfants d'âge comparable

Groupe d'âge	Cohorte issue de la population générale appariée pour l'âge et l'année		Population des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces	Rapport des taux (IC à 95 %)
	Moyennes	Médianes		
0 à 3 mois	95,6	3,0	861,1	9,0 (6,3 – 12,8)
3 à 6 mois	88,8	3,0	1 071,4	12,1 (9,0 – 16,2)
6 mois à 2 ans	68,5	2,0	925,0	13,5 (9,8 – 18,7)
2 à 5 ans	35,3	2,0	666,7	18,9 (13,3 – 26,7)
5 à 18 ans	21,8	3,0	1 079,0	49,5 (36,3 – 67,4)
Tous	61,3	3,0	911,8	14,9 (12,9 – 17,2)

Les rapports des taux pour ces deux populations présentés au tableau 23 suggèrent que les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces sont, selon l'âge à la prise en charge spécialisée, entre 9 et 49,5 fois plus susceptibles d'être hospitalisés. Ces rapports, qui peuvent être interprétés comme des taux d'incidence relatifs, augmentent avec l'âge à la prise en charge, avant tout en raison de la diminution des taux annuels d'hospitalisation avec l'âge dans la population générale.

Dérivées selon la même approche, les durées moyennes et médianes par hospitalisation sont présentées au tableau 24. Les durées médianes d'hospitalisation des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces sont approximativement 1,3 à 3,3 fois plus élevées que pour la cohorte d'enfants du même âge issus de la population générale. Le rapport le plus élevé est observé pour les enfants pris en charge avant 3 mois de vie.

Tableau 24 Moyennes et nombres médians de jours d'hospitalisation par séjour hospitalier pour des enfants d'âge comparable

Groupe d'âge	Cohorte issue de la population générale appariée pour l'âge et l'année		Population des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces		Rapport des médianes
	Moyennes	Médianes	Moyennes	Médianes	
0 à 3 mois	3,6	3,0	13,4	10,0	3,3
3 à 6 mois	3,5	3,0	9,2	5,0	1,7
6 mois à 2 ans	3,4	2,0	6,6	4,0	2,0
2 à 5 ans	3,6	2,0	8,3	5,0	2,5
5 à 18 ans	6,8	3,0	10,7	4,0	1,3
Tous	3,7	3,0	9,6	5,0	1,7

À l'annexe 7, une analyse comparative similaire est présentée pour les enfants avec FK classique (tableau 20A et tableau 21A de l'annexe 7). Les rapports des durées médianes par hospitalisation sont du même ordre de grandeur, tandis que les rapports des taux d'hospitalisation affichent une tendance à la hausse en fonction de l'âge à la prise en charge.

7.2 Recours à l'antibiothérapie par voie intraveineuse

La fréquence des exacerbations respiratoires est un des paramètres qui permet d'apprécier l'évolution clinique des enfants avec FK mais comme la définition précise d'une exacerbation respiratoire demeure difficile chez l'enfant, nombre de chercheurs se tournent vers la fréquence de la prise d'antibiotiques comme mesure substitutive (Stick, 2013). Or, la plupart des parents d'enfants atteints de FK classique disposent maintenant d'une prescription ouverte d'antibiotiques, de sorte que le suivi de la prise d'antibiotiques devient également difficile, à moins d'avoir accès aux données du dossier Santé Québec. Une autre option qu'on retrouve dans la littérature est de se limiter au suivi de la prise intraveineuse d'antibiotiques qui traduit les surinfections les plus sévères. C'est pourquoi, l'antibiothérapie par voie intraveineuse (i.v.) en cours d'hospitalisation fait partie des variables d'intérêt pour cette étude.

Les feuilles sommaires ont donc été examinées de façon méthodique à la recherche de prescriptions d'antibiotiques par voie intraveineuse, et lorsque disponibles, les registres de pharmacie et les notes des infirmières pouvaient aussi être consultées. Même si les exacerbations respiratoires sont la principale raison d'hospitalisation des enfants avec FK, les renseignements sur l'antibiothérapie i.v. a été recherchée indépendamment des motifs d'hospitalisation. En effet, l'état clinique d'un enfant hospitalisé pour des problèmes de retard staturo-pondéral, par exemple, peut se dégrader sur le plan respiratoire en cours d'hospitalisation. Comme il ne semble pas y avoir de protocole de prise en charge des exacerbations respiratoires partagé par toutes les cliniques de FK, une liste exhaustive d'antibiotiques pouvant être administrés par voie injectable avait été fournie aux archivistes⁴⁹. Cette liste comprend certainement plusieurs antibiotiques qui ne sont pas indiqués dans les infections respiratoires des enfants avec FK, mais la vérification du motif de prescription aurait notablement amplifié la complexité de la collecte des données.

Tel que décrit au tableau 25, la proportion des hospitalisations au cours desquelles une antibiothérapie i.v. a été prescrite se situe autour de 42 à 45 % pour les enfants avec FK classique, avec ou sans signes d'appel précoces, alors qu'elle est de 33,3 % pour les enfants avec CFTR-RD.

Tableau 25 Prescriptions d'antibiotiques par voie intraveineuse en cours d'hospitalisation

	FK classique (n = 141)	FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102)	CFTR-RD (n = 15)
Proportion des hospitalisations avec antibiothérapie i.v.	45,0 %	42,5 %	33,3 %

⁴⁹ Plusieurs antibiotiques figurant dans la liste existent en préparations pour administration orale sous le même nom et la même marque de commerce que les préparations pour injection. Certains sont habituellement administrés par voie intramusculaire. De ce fait, les archivistes étaient tenues de vérifier pour chaque prescription s'il s'agissait bien d'une administration par voie intraveineuse.

Depuis le virage ambulatoire, certains centres hospitaliers offrent aux patients et à leurs parents la possibilité d'éviter une hospitalisation en les assistant dans l'administration d'une antibiothérapie intraveineuse en ambulatoire. En pratique, la voie d'accès intraveineuse peut être installée à l'unité de soins ambulatoires⁵⁰ et l'antibiotique peut être administré sur place ou à domicile. Le centre de jour supervise le bon déroulement du traitement. À notre connaissance, les cliniques de FK ne font pas affaire avec les CLSC pour l'antibiothérapie à domicile, sauf exception. Toutes les cliniques de FK n'ont d'ailleurs pas recours à l'antibiothérapie i.v. en ambulatoire.

Pour compléter les informations relatives aux cures d'antibiothérapie i.v. en milieu hospitalier, nous nous sommes donc intéressés à l'antibiothérapie i.v. à domicile (Q37). Des précautions ont été prises pour ne pas comptabiliser comme nouvelle cure d'antibiothérapie, une prescription d'antibiotiques par voie intraveineuse en ambulatoire qui serait la poursuite d'une cure initiée en milieu hospitalier. Des directives précises avaient été fournies à cette fin aux archivistes procédant à l'extraction des données. Elles devaient accorder une attention particulière aux médicaments prescrits lors de la sortie de l'hôpital et vérifier s'il pouvait y avoir chevauchement avec des prescriptions subséquentes ou non.

Il s'avère que le nombre de cures d'antibiothérapie i.v. initiées d'emblée en ambulatoire est très limité, seulement trois enfants en ayant bénéficié. Il est vrai que les infirmières responsables des cliniques externes de FK avaient signalé que cette pratique était peu utilisée chez les très jeunes enfants, et la plupart du temps, réservée aux enfants ou adultes chez qui le diagnostic était connu depuis un certain temps.

En définitive, si on se fie aux données hospitalières, le nombre médian de cures d'antibiothérapie par voie intraveineuse serait de une sur les 2 premières années de suivi pour les enfants avec FK classique, avec ou sans signes d'appel précoces. En moyenne, les enfants avec FK classique auraient une cure d'antibiothérapie i.v. en 2 ans et la moyenne serait de 0,77 pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces.

7.3 Motifs d'hospitalisation

Comme mentionné précédemment, le but visé par la question concernant le motif d'hospitalisation était de d'estimer la fréquence des hospitalisations occasionnées par des problèmes nutritionnels, respiratoires, digestifs ou hépatiques de la maladie. L'identification d'un motif unique s'est révélée problématique dans certaines circonstances, en raison des situations complexes vécues par certains enfants. Jusqu'à trois réponses concomitantes ont dès lors été acceptées par hospitalisation. Cependant, lorsque possible, le choix de réponse traduisant le mieux les préoccupations au moment de l'admission se devait d'être identifié.

L'information sur la principale manifestation pathologique ne devait pas être consignée de manière détaillée, puisque plusieurs manifestations pouvaient être regroupées dans les options de réponse selon l'organe ou le système touché. Plusieurs dénominations avaient aussi été fournies aux archivistes pour orienter leur travail d'extraction des informations. Sous l'appellation « exacerbation respiratoire » était visée toute mention du type : exacerbation pulmonaire, surinfection respiratoire, surinfection pulmonaire, surinfection bronchique, pneumonie, bronchopneumonie, ou infection des voies respiratoires inférieures. Par « problème staturo-pondéral », on entend : retard staturo-pondéral, stagnation staturo-pondérale, *failure to thrive*, retard de croissance, prise de poids inadéquate ou insuffisante, ou problèmes de croissance liés à une malabsorption intestinale. Les

⁵⁰ La dénomination de ce type d'unité varie d'un hôpital à l'autre : centre de jour, hôpital de jour, médecine de jour, etc.

problèmes hépato-biliaires regroupent autant la stéatose et la cirrhose, que la cholestase, les cholélithiases et les cholécystites. L'obstruction intestinale distale, complication plus rare de la maladie, forme une autre réponse possible, tout comme l'hospitalisation pour bilan diagnostique. Cette réponse ne devrait en principe être employée que pour la première hospitalisation motivée par une suspicion de FK. Finalement, il était possible d'indiquer que la raison d'hospitalisation n'est pas liée à la FK⁵¹ ou qu'il y avait, aux yeux des archivistes, un doute quant au lien avec la FK⁵². Dans ces deux cas, aucune précision supplémentaire ne devait être notée. Toutefois, si un même motif revenait à plusieurs reprises, il pouvait s'agir d'une information pertinente à consigner à la question sur les comorbidités⁵³ (Q39).

Au total, 309 hospitalisations ont été enregistrées pour les enfants avec FK classique et seulement 18 pour les enfants avec CFTR-RD. Les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, qui comptent pour 72 % des enfants avec FK classique, avaient été hospitalisés 186 fois, ce qui fait 60 % des hospitalisations des enfants avec FK classique. La proportion du nombre total d'hospitalisations⁵⁴ pour lesquels divers motifs étaient invoqués est présentée, par sous-groupe d'intérêt, au tableau 26. Pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, les bilans diagnostiques et les exacerbations respiratoires étaient chacun mentionnés pour environ 37 % des hospitalisations, alors que dans 16,7 % des hospitalisations des problèmes staturo-pondéraux étaient en cause. Il est à noter que la proportion des hospitalisations motivées par les exacerbations respiratoire semble du même ordre de grandeur pour les enfants avec FK classique ou avec CTR-RD que pour ceux avec FK classique sans signes d'appel précoces, alors qu'une proportion moindre des hospitalisations semble être liée aux problèmes staturo-pondéraux pour ces deux groupes.

Tableau 26 Nombre total d'hospitalisations et raisons motivant ces hospitalisations

	FK classique (n = 141)	FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102)	CFTR-RD (n = 15)
Nombre total d'hospitalisations	309	186	18
Proportion des hospitalisations sans lien avec la FK	11,3 %	11,8 %	0,0 %
Proportion des hospitalisations liées au bilan diagnostique pour FK	30,1 %	37,1 %	27,8 %
Proportion des hospitalisations liées à des exacerbations respiratoires	37,2 %	36,6 %	38,9 %
Proportion des hospitalisations liées aux problèmes staturo-pondéraux	11,0 %	16,7 %	5,6 %

⁵¹ En cas d'accident, par exemple.

⁵² L'option de noter les informations dans le carnet de bord pour pouvoir éventuellement corriger le tir après avoir obtenu des éclaircissements était encouragée.

⁵³ Surtout s'il s'agissait d'un problème chronique, comme un syndrome génétique, une malformation ou un cancer, par exemple.

⁵⁴ Comme plusieurs réponses concomitantes pouvaient être consignées par hospitalisation, les réponses ne sont pas mutuellement exclusives et les pourcentages observés peuvent dépasser les 100 %.

Parmi les 186 hospitalisations consignées pour le groupe des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, 11,8 % comportaient parmi les motifs invoqués la mention « sans lien avec la FK ». Comme cette proportion est non négligeable, les analyses ont été reprises ci-dessous après exclusion des hospitalisations pour qui c'était l'unique motif.

7.4 Hospitalisations en lien avec la fibrose kystique

Lorsqu'on exclut les hospitalisations motivées seulement par des problèmes sans lien apparents avec la FK, le nombre total d'hospitalisations répertoriées pour les enfants avec FK classique passe de 309 à 282 et il passe de 186 à 168 pour le groupe avec FK classique sans signes d'appel précoces. Pour les enfants avec CFTR-RD, les données sont inchangées. Les moyennes du nombre d'hospitalisations, reprises au tableau 27, sont moins élevées que celles présentées plus haut et environ deux jours ont été retirés aux durées cumulatives d'hospitalisation. La proportion des hospitalisations assorties d'antibiothérapies intraveineuses est assez peu affectée par ces exclusions.

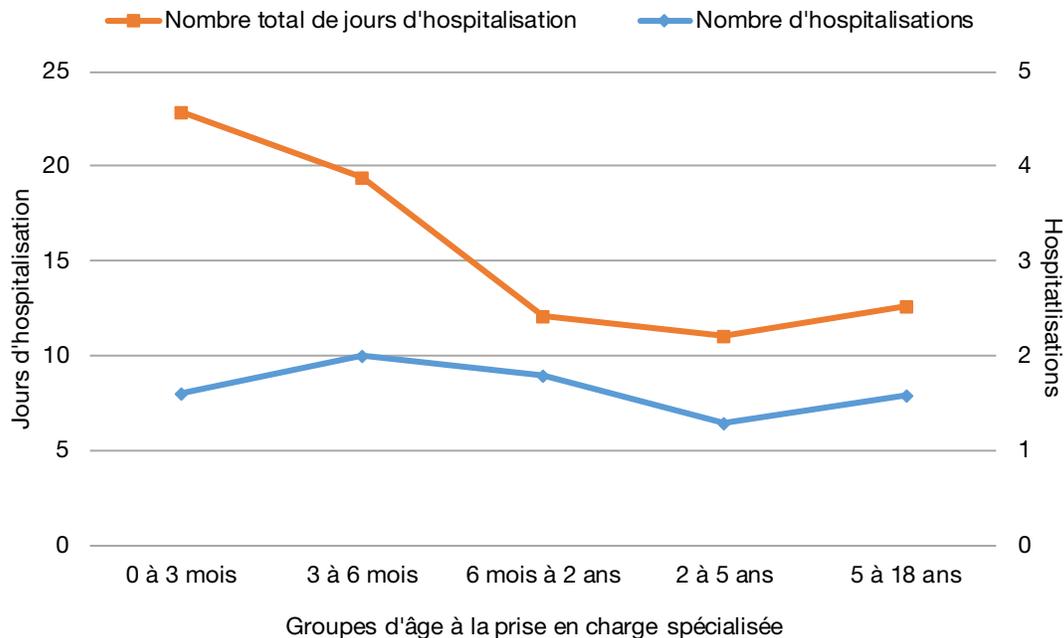
Tableau 27 Nombres moyens d'hospitalisations et de jours d'hospitalisation en 2 ans de suivi, et proportion des hospitalisations avec antibiothérapie i.v., après exclusion des hospitalisations sans lien avec la FK

	FK classique (n = 141)	FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102)	CFTR-RD (n = 15)
Nombre moyen d'hospitalisations en 2 ans de suivi	2,0	1,6	1,2
Durée cumulative d'hospitalisation (moyenne en jours)	20,5	15,4	9,7
Proportion des hospitalisations avec antibiothérapie i.v.	47,1 %	44,6 %	33,3 %

À la figure 34, on retrouve un profil assez comparable à celui de la figure 33, si ce n'est que la moyenne de la durée totale d'hospitalisation pour les enfants du groupe pris en charge entre 5 et 18 ans est passée de 23,2 à 12,6 jours⁵⁵.

⁵⁵ Il est à noter qu'une valeur extrême de durée d'hospitalisation, qui devait être attribuable à une hospitalisation sans lien avec la FK, a pu influencer substantiellement sur la moyenne initialement enregistrée pour ce groupe d'âge à la prise en charge.

Figure 34 Nombres moyens d'hospitalisations et de jours d'hospitalisation en 2 ans de suivi pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces par groupe d'âge à la prise en charge spécialisée, après exclusion des hospitalisations sans lien avec la FK (n = 102)



Quant aux motifs d'hospitalisation, les chiffres présentés au tableau 28 indiquent que, pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, les motifs les plus fréquemment invoqués sont dans l'ordre : le bilan diagnostique (41,1 %), les exacerbations respiratoires (40,5 %), les problèmes staturo-pondéraux (18,5 %) et les problèmes hépatiques (3,6 %). Les enfants avec FK classique demeurent moins souvent hospitalisés pour des raisons liées au bilan diagnostique et aux problèmes staturo-pondéraux. Les enfants avec iléus méconial sont surtout hospitalisés en raison d'exacerbations respiratoires et d'obstructions intestinales.

Tableau 28 Nombre total d'hospitalisations et raisons motivant ces hospitalisations, à l'exclusion des hospitalisations sans lien avec la FK

	FK classique (n = 141)	FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102)	CFTR-RD (n = 15)
Nombre total d'hospitalisations	282	168	18
Proportion des hospitalisations liées au bilan diagnostique pour FK	33,0 %	41,1 %	27,8 %
Proportion des hospitalisations liées à des exacerbations respiratoires	40,8 %	40,5 %	38,9 %
Proportion des hospitalisations liées aux problèmes staturo-pondéraux	12,1 %	18,5 %	5,6 %
Proportion des hospitalisations liées à des problèmes hépatiques	2,1 %	3,6 %	0,0 %

7.5 Hospitalisations excluant le bilan diagnostique

Tout comme les pratiques en matière de suivi et de prise en charge, les pratiques relatives aux hospitalisations peuvent différer selon les centres. Au total, 97 enfants (62,2 %) ont été hospitalisés pour réaliser un bilan diagnostique en présence d'une suspicion de FK. Selon les centres, ce sont entre 33 % et 78 % des enfants chez qui ce bilan motivait une hospitalisation.

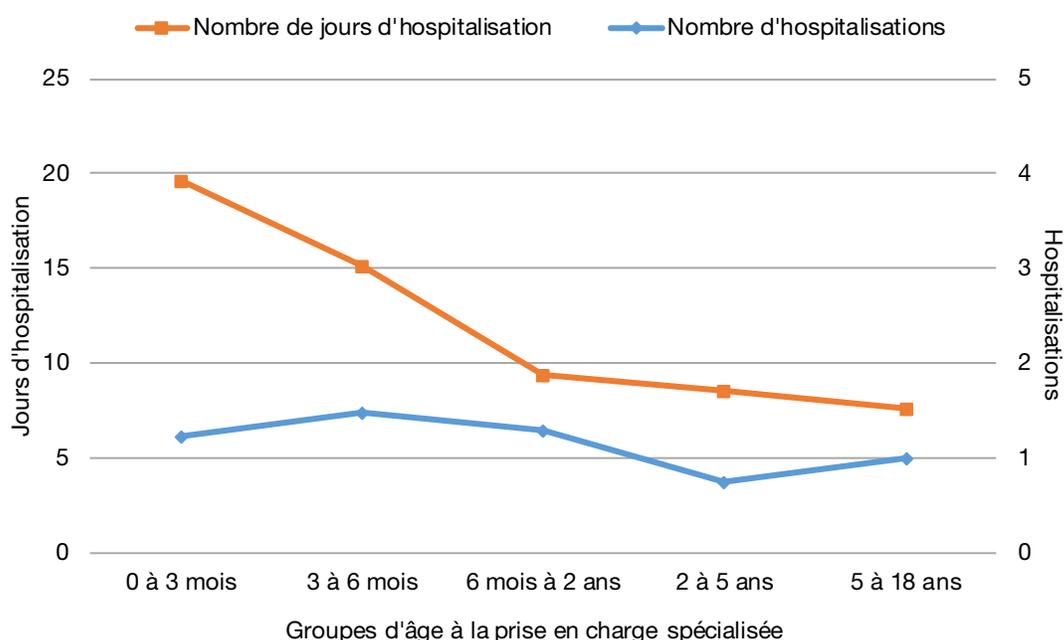
Pour acquérir une meilleure idée des hospitalisations liées aux différentes complications de la FK, les analyses sont à nouveau reprises ci-dessous après exclusion des hospitalisations uniquement liées aux bilans diagnostiques et de celles sans aucun lien apparent avec la FK. Le tableau 29 reprend les informations sur le nombre moyen d'hospitalisations et sur la durée cumulative, qui sont encore un peu moins importants pour chaque sous-groupe que ceux présentés dans les tableau 22 et tableau 27.

Tableau 29 Nombres moyens d'hospitalisations et de jours d'hospitalisation en 2 ans de suivi, et proportion des hospitalisations avec antibiothérapie i.v., après exclusion des hospitalisations sans lien avec la FK et des hospitalisations pour bilan diagnostique

	FK classique (n = 141)	FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102)	CFTR-RD (n = 15)
Nombre moyen d'hospitalisations en 2 ans de suivi	1,5	1,1	0,9
Durée cumulative d'hospitalisation (moyenne en jours)	14,8	11,9	8,1
Proportion des hospitalisations avec antibiothérapie i.v.	53,3 %	50,9 %	46,2 %

La figure 35 détaille, pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, les valeurs moyennes obtenues par groupe d'âge à la prise en charge spécialisée. Le nombre moyen de jours d'hospitalisation en 2 ans de suivi suit maintenant une courbe descendante à mesure que l'âge à la prise en charge augmente. Il est à noter que le groupe d'enfants pris en charge entre 5 et 18 ans comptait une proportion plus importante d'hospitalisations sans lien avec la FK ou liées au bilan diagnostique, de sorte qu'on pouvait s'attendre à de plus grandes variations de durée en excluant celles-ci. De plus, un cas de figure extrême en ce qui a trait à la durée d'hospitalisation était compris dans ce groupe d'âge, alors qu'il s'agissait d'une hospitalisation sans lien avec la FK.

Figure 35 Nombres moyens d'hospitalisations et de jours d'hospitalisation en 2 ans de suivi pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces par groupe d'âge à la prise en charge spécialisée, après exclusion des hospitalisations sans lien avec la FK et des hospitalisations pour bilan diagnostique (n = 102)



Le tableau 30 dévoile que, parmi les hospitalisations restantes après ces exclusions, plus de 50 % sont motivées par des exacerbations respiratoires, quel que soit le sous-groupe considéré. Cette proportion atteint même 58,6 % pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces. Les problèmes staturo-pondéraux sont, quant à eux, évoqués dans 26,7 % des hospitalisations des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, contre environ 16 % et 8 % pour les enfants avec FK classique et CFTR-RD, respectivement.

Les hospitalisations liées aux problèmes hépatiques ne contribuent qu'à hauteur d'environ 5 % pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces et pour environ 3 % pour les enfants avec FK classique. Pour ce qui est de l'obstruction intestinale, il apparaît, en tenant compte des réponses à d'autres questions (Q12 et Q39), que cette option a été utilisée en présence d'iléus méconial, alors que seulement un ou deux enfants auraient présenté une obstruction intestinale distale (ou DIOS) qui est une complication plus tardive de la FK.

Tableau 30 Nombre total d'hospitalisations et raisons motivant ces hospitalisations, à l'exclusion des hospitalisations sans lien avec la FK et des hospitalisations pour bilan diagnostique

	FK classique (n = 141)	FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102)	CFTR-RD (n = 15)
Nombre total d'hospitalisations	210	116	13
Proportion des hospitalisations liées à des exacerbations respiratoires	54,8 %	58,6 %	53,8 %
Proportion des hospitalisations liées aux problèmes staturo-pondéraux	16,2 %	26,7 %	7,7 %
Proportion des hospitalisations liées à des problèmes hépatiques	2,9 %	5,2 %	0,0 %
Proportion des hospitalisations liées à d'autres problèmes	27,6 %	26,7 %	38,5 %

Pour ce qui est des autres problèmes répertoriés, ils sont fréquemment évoqués mais ils couvrent des réalités fort variées et sans doute différentes selon l'âge des enfants. Il peut par exemple s'agir d'hospitalisations pour une ré-anastomose intestinale à la suite d'une atrésie intestinale ou d'un iléus méconial. Chez les enfants un peu plus âgés, ces hospitalisations peuvent être en lien avec des troubles du comportement alimentaire, troubles qui sont parfois associés à des maladies chroniques et entre autres, à la FK.

8 Discussion

Avant d'aborder la portée de cette étude, il convient de faire un bref retour sur les principaux constats que cette étude permet de faire concernant l'errance diagnostique et l'état clinique des enfants avec FK diagnostiqués au Québec entre 2008 et 2013. Dans un premier temps, ce portrait va s'attarder aux enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces qui représentent dans cette étude 72 % des enfants avec FK classique; dans un second temps, les points saillants qui concernent d'autres groupes seront évoqués ainsi que les leçons pouvant être tirées des analyses par sous-groupes.

8.1 Principaux constats

L'intérêt premier d'examiner séparément le groupe d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces provient du fait qu'il comporte les enfants les plus susceptibles de profiter d'un dépistage néonatal. En effet, les enfants avec des signes d'appel en anté-, pré-, ou néonatal ont toutes les chances d'être pris en charge rapidement par une équipe spécialisée en FK. Sont donc exclus de ce groupe les enfants avec une histoire familiale connue avant la naissance, un iléus méconial ou des signes pouvant faire évoquer le diagnostic à l'échographie prénatale.

Le groupe avec FK classique sans signes d'appel précoces compte 102 enfants, dont :

- 82,4 % avec une insuffisance pancréatique;
- 90,2 % avec deux mutations dites causales;
- 38,2 % qui sont homozygotes pour la mutation F508del;
- 37,3 % avec une mutation F508del et une seconde mutation causale.

En avril 2016, fut publiée une étude basée sur les données du registre de patients administré par Fibrose kystique Canada (Mak, 2016). Ce registre comporte des données cliniques et génétiques sur la majorité des enfants avec FK classique suivis par les centres pédiatriques canadiens spécialisés en FK. L'objectif était de comparer le profil des enfants diagnostiqués sur symptômes au Québec à un groupe d'enfants identifiés par dépistage néonatal en Ontario et en Alberta. Les enfants avec histoire familiale de FK et avec iléus méconial étaient exclus de l'étude et la période de recrutement s'échelonne de janvier 2008 à décembre 2013. Cette recherche a, par conséquent, plusieurs points en commun avec la présente étude. Les modalités de recrutement, les critères d'éligibilité et la nature des données colligées diffèrent tout de même à plusieurs égards.

Le groupe d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces se rapproche le plus du groupe d'enfants québécois décrit par Mak et collaborateurs, compte tenu des critères d'exclusion utilisés par ces auteurs (Mak, 2016). Leur population compte également 102 enfants pris en charge dans les cliniques spécialisées au Québec. Cependant, les caractéristiques générales de ce groupe se distinguent légèrement de celles décrites ci-dessus, avec une proportion de 87,3 % d'enfants avec une insuffisance pancréatique, 48,0 % d'enfants homozygotes pour la mutation F508del et 36,3 % d'enfants avec une mutation F508del et une autre mutation.

8.1.1 PRINCIPAUX CONSTATS POUR L'ERRANCE DIAGNOSTIQUE

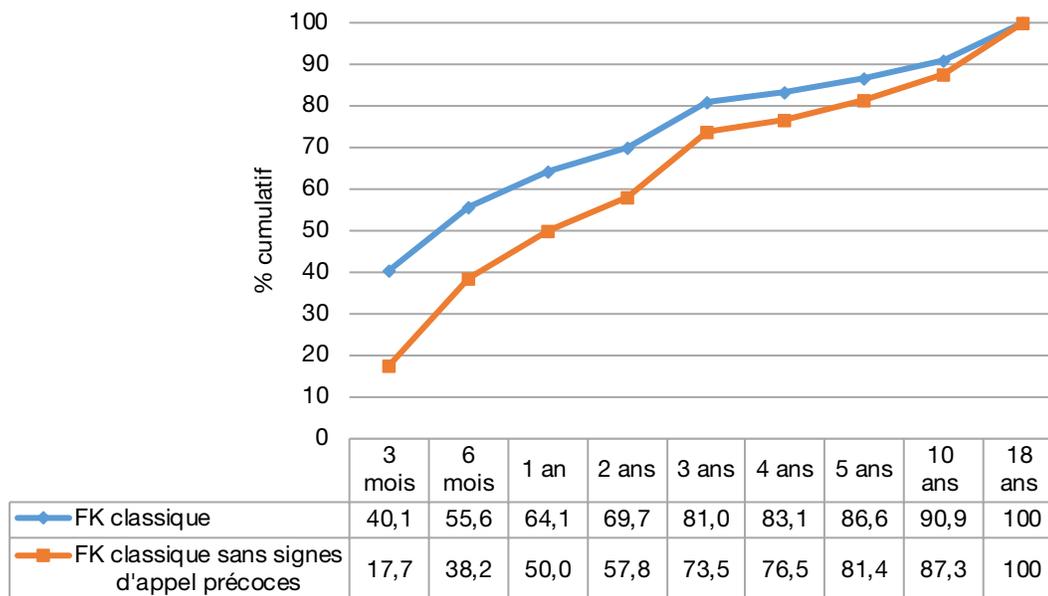
Pour décrire l'errance diagnostique, nous nous sommes intéressés en priorité à l'âge médian à la prise en charge par une équipe spécialisée en FK, que cette prise en charge ait eu lieu à la clinique externe de FK ou en cours d'hospitalisation dans un des centres concernés à l'occasion du bilan initial pour FK.

Les statistiques transmises précédemment par Fibrose kystique Canada indiquaient que l'âge médian au diagnostic pour les enfants avec FK classique était resté stable à 6 mois entre 1984 et 2009 (INSPQ, *Synthèse des connaissances*, 2012). Ces observations avaient mené à la conclusion que le Québec se positionnait relativement bien sur le plan des comparaisons internationales, les données publiées pour les groupes diagnostiqués sur symptômes se situant entre 5 et 14,5 mois⁵⁶. La médiane mise de l'avant pour le Québec était en effet légèrement supérieure à celle des pays nordiques, où les meilleurs taux de survie au monde pour les patients atteints de FK ont été atteints grâce à des programmes de prise en charge sophistiqués et agressifs, en l'absence de programmes de dépistage néonatal (INSPQ, *Synthèse des connaissances*, 2012).

D'après les données recueillies, l'âge médian à la prise en charge des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces s'est révélé être de 358 jours, soit près d'un an. Dans l'étude de Mak et collaborateurs, l'âge médian à la première visite en clinique de FK pour le groupe du Québec est de 6,5 mois (Mak, 2016). Les observations découlant de la présente étude mettent donc en lumière une situation moins favorable pour le groupe d'enfants sans signes d'appel précoces que pour l'ensemble des enfants avec FK, pour lesquels l'âge médian à la prise en charge est de 4 mois et ¾. Par ailleurs, cette situation se trouve aussi à être moins favorable que celle décrite par Mak et collaborateurs.

Ces constats sont renforcés par l'examen de la distribution cumulative de l'âge à la prise en charge spécialisée illustrée à la figure 36. Seulement 18 % des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces sont pris en charge avant l'âge de 3 mois, contre 40 % des enfants avec FK classique. De plus, 50 % des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces sont pris en charge après l'âge d'un an. D'après les données de Fibrose kystique Canada de 2009, un diagnostic de FK classique avait été posé après l'âge d'un an pour 31 % des patients québécois et à 3 ans ou plus pour 25 % d'entre eux (INSPQ, *Synthèse des connaissances*, 2012). La figure 36 présente des proportions un peu différentes pour les enfants avec FK classique, soit 36 % d'enfants pris en charge après un an et 19 % après 3 ans.

⁵⁶ Une recension plus récente d'études contrastant des groupes d'enfants diagnostiqués sur dépistage versus sur symptômes fait état d'une gamme d'âge au diagnostic sur symptômes allant de 4 à 24 mois (Van Devanter, 2015).

Figure 36 Proportion cumulative des enfants pris en charge selon l'âge

Groupes d'âge à la prise en charge spécialisée

L'étude de Mak et collaborateurs avait attiré l'attention sur le fait qu'il était sans doute judicieux de distinguer différentes périodes dans l'errance diagnostique. En effet, si ces auteurs décrivaient un âge médian à la première visite en clinique de FK pour le groupe du Québec de 6,5 mois, l'âge médian au diagnostic, conçu comme l'âge au premier test à la sueur positif, était estimé à 4,9 mois (Mak, 2016). Les données disponibles pour la présente étude permettent aussi de faire une distinction entre le délai diagnostique, correspondant au délai entre l'apparition des symptômes et les premiers résultats suggestifs du diagnostic, et le délai thérapeutique, défini comme l'intervalle entre le premier test à la sueur avec un résultat positif ou intermédiaire et la prise en charge par une équipe spécialisée en FK.

Le tableau 31 reprend, dans les deux colonnes de gauche, les données présentées plus haut sur l'âge médian à la prise en charge et sur le délai thérapeutique pour divers sous-groupes. Pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, le délai thérapeutique médian n'est que de 2 jours. Même si la dispersion est grande, 75 % de ces enfants seraient pris en charge par une équipe spécialisée moins de 7 jours après l'obtention d'un résultat positif ou intermédiaire au test à la sueur. Cette observation contraste avec les données de Mak et collaborateurs qui ont noté une différence d'un mois et demi entre la médiane de l'âge au diagnostic et celle de l'âge à la première visite en clinique de FK. En effet, le registre de Fibrose kystique Canada est nourri des données colligées par les cliniques externes de FK et il ne comporte probablement pas de données sur la période qui précède cette première visite.

Comme les travaux menés auparavant par l'INSPQ avaient mis en lumière que dans certains centres, il était pratique courante d'hospitaliser les enfants avec un diagnostic probable de FK afin de compléter plus rapidement le bilan diagnostique, de mettre en route la prise en charge et de pouvoir commencer l'enseignement aux parents, nous avons opté pour une définition de prise en charge spécialisée qui tenait compte de cette pratique et non seulement de la première visite en clinique

externe de FK. L'analyse des motifs d'hospitalisation a d'ailleurs montré que 62 % de tous les participants à l'étude avaient été hospitalisés pour compléter un bilan diagnostique pour la FK.

Pour vérifier l'effet de la définition adoptée pour la date de prise en charge spécialisée sur l'estimation du délai thérapeutique, les analyses ont été répétées en tenant compte de la première visite en clinique externe de FK. Ces résultats sont présentés dans les deux colonnes de droite du tableau 31. De fait, l'âge médian à la prise en charge est plus élevé que dans l'analyse originale pour tous les groupes. Le délai thérapeutique médian pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces passe de 2 jours à 35,5 jours, ce qui se rapproche des observations de Mak et collaborateurs. Au final, la prise en compte des hospitalisations pour bilan initial nous paraît plus cohérente avec les pratiques cliniques en vigueur au Québec.

Tableau 31 Délais thérapeutiques selon deux définitions de l'âge à la prise en charge spécialisée (en jours)

	1 ^{re} rencontre avec l'équipe spécialisée en FK		1 ^{re} visite en clinique externe de FK	
	Âge médian (5 ^e à 95 ^e percentile)	Différence médiane avec âge au diagnostic (5 ^e à 95 ^e percentile)	Âge médian (5 ^e à 95 ^e percentile)	Différence médiane avec âge au diagnostic (5 ^e à 95 ^e percentile)
FK classique (n = 142)	145,5 (0 à 4 292)	1,0 (-54 à 35)	181,5 (30 à 4 347)	30,0 (-1 à 100)
FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102)	358,0 (50 à 4 949)	2,0 (-5 à 39)	385,0 (69 à 5 034)	35,5 (1 à 99)
CFTR-RD (n = 15)	871,0 (32 à 6 067)	14,0 (-85 à 1 906)	1311,0 (47 à 6 067)	43,0 (-85 à 1 906)

L'estimation du délai diagnostique repose sur des données moins solides, puisque l'anamnèse concernant toute la période qui précède la prise en charge n'est généralement pas consignée de manière systématique dans les dossiers médicaux. En comparaison des données sur la date du premier test à la sueur ou sur la date de la prise en charge qui pouvaient être colligées de manière précise, les parents formulaient parfois une appréciation assez vague de l'âge à l'apparition des symptômes. Ce flou pouvait venir ajouter ou soustraire plusieurs mois au calcul du délai diagnostique. De plus, les archivistes étaient souvent confrontées à des manifestations cliniques dont le lien avec la FK aurait pu être débattu. Par souci d'uniformité, la règle des premières manifestations fut néanmoins appliquée de manière systématique. Il n'est pas possible de trancher dans quelle direction ces divers facteurs ont pu affecter l'appréciation des délais diagnostiques. Si la médiane obtenue pour le délai diagnostique est de 5 $\frac{1}{3}$ mois pour le groupe des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, il faut donc garder à l'esprit que la qualité des informations qui ont trait à l'âge lors de l'apparition des symptômes laisse à désirer.

Des informations complémentaires pourraient être obtenues par l'analyse des banques de la RAMQ et de MED-ECHO. Par ces analyses, il serait possible d'explorer plus à fond non seulement les délais mais aussi l'autre facette de l'errance diagnostique et thérapeutique, c.-à-d. la consommation des services médicaux hospitaliers et ambulatoires correspondants à la quête diagnostique.

8.1.2 PRINCIPAUX CONSTATS CONCERNANT L'ÉTAT CLINIQUE ET SON ÉVOLUTION

Les principaux éléments disponibles pour décrire l'état clinique des enfants au moment de leur prise en charge spécialisée et de suivre leur évolution au cours des deux années d'observation sont les paramètres staturo-pondéraux et nutritionnels ainsi que les renseignements relatifs aux infections respiratoires. Ainsi, pour le groupe avec FK classique sans signes d'appel précoces, les observations marquantes concernant le bilan initial sont les suivantes :

- 80 % des enfants pris en charge après l'âge de 6 mois présentaient déjà des signes ou symptômes respiratoires;
- 29 % des enfants avaient un retard statural et 33 % un retard pondéral;
- les médianes les plus basses de z-scores pour le poids et la taille étaient observées pour les groupes d'enfants pris en charge avant l'âge de 6 mois;
- 58 % des enfants avaient une insuffisance en vitamine E;
- environ 1 enfant sur 5 avait déjà une culture des voies respiratoires positive pour le *Pseudomonas aeruginosa*.

En ce qui a trait à l'existence de signes ou de symptômes digestifs ou respiratoires, il est utile de rappeler que lors du Forum délibératif sur la FK les cliniciens avaient avancé, sur la base de statistiques provenant d'une seule clinique de FK, qu'environ deux tiers des enfants diagnostiqués tardivement présentaient déjà des symptômes avant la prise en charge (INSPQ, *Résumé des dialogues*, 2012). L'inquiétude générée par cette affirmation, venant s'ajouter au questionnement relatif au délai diagnostique, a en partie motivé la tenue de la présente étude. Les résultats obtenus confirment donc que les enfants diagnostiqués après l'âge de 6 mois sont effectivement symptomatiques dans une large proportion.

Un retard staturo-pondéral est observé chez environ un enfant sur trois. Un tel retard fait référence à des z-scores inférieurs à -2, ce qui ne se voit normalement que chez 3 % d'une population générale d'enfants. L'analyse de sensibilité effectuée indique par ailleurs, que même si une proportion importante de la population à l'étude était née avant 37 semaines de gestation, la prématurité avec faible poids de naissance ne contribue que de manière marginale au retard staturo-pondéral dans cette population. Les médianes des z-scores de poids et IMC décrites par Mak et collaborateurs au moment de la première visite en clinique externe de FK sont moins négatives que celles enregistrées au tableau 10, alors que la situation inverse prévaut pour la taille (Mak, 2016).

Plusieurs autres éléments d'information ont été recueillis. Certains, comme les résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires, ne touchent qu'un nombre limité d'enfants. Ainsi, 3 enfants sur les 13 ayant eu une spirométrie au moment du bilan initial avaient des signes d'atteinte pulmonaire sérieuse ainsi qu'en témoigne une VEMS inférieur à 80 % de la valeur prédite. Si la proportion observée de 23 % est importante, le faible nombre d'évènements limite les conclusions qui peuvent en être tirées. Pour ce qui est de l'atteinte hépato-biliaire, plusieurs observations méritent d'être mentionnés : 5 % d'enfants avec cholestase, surtout parmi ceux pris en charge jeunes; 28 % avec élévation des transaminases; et 37,5 % avec au moins une anomalie à l'échographie. Ces signes, pris isolément, n'ont toutefois pas tous une portée clinique et pronostique comparable.

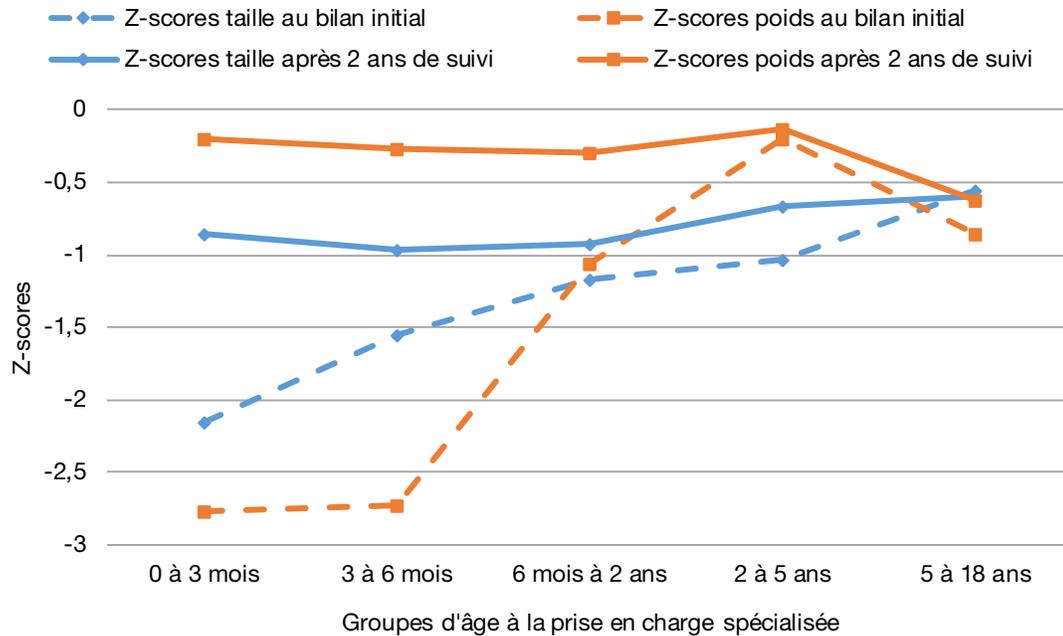
Les principales observations relatives à l'évolution en cours de suivi pour le groupe avec FK classique sans signes d'appel précoces sont les suivantes :

- un rattrapage partiel est observé sur le plan du développement staturo-pondéral, 10 % des enfants présentant un retard statural et environ 3 % un retard pondéral lors des dernières mesures enregistrées après environ deux ans d'observation;
- les besoins en enzymes pancréatiques se traduisent par des profils de prescription en hausse chez près de 55 % des enfants et par des prescriptions dépassant, au moins une fois, la barre des 10 000 U lipase/kg/j chez plus de 32 % des enfants;
- plus de 50 % des enfants ont au moins une culture positive au cours de la période d'observation et 7 enfants répondent aux critères d'une colonisation chronique au *Pseudomonas aeruginosa*.

L'évolution staturo-pondérale globalement favorable se traduit par des moyennes des différences entre les z-scores finaux et initiaux qui sont, d'un point de vue statistique, significativement différentes de zéro pour la taille, le poids et l'IMC chez les enfants avec FK classique, avec ou sans signes d'appel précoces. L'écart est plus marqué pour le poids que pour la taille. Ce phénomène est cohérent avec l'évolution généralement observée pour les enfants traités pour malnutrition, la récupération sur le plan statural exigeant toujours plus de temps et n'étant pas nécessairement assurée. En outre, les standards de pratique actuels visent l'obtention chez les enfants avec FK de poids supérieurs aux valeurs attendues. La figure 24 indique que le rattrapage est plus substantiel pour les sous-groupes d'enfants ayant des scores initiaux inférieurs à -2, c.-à-d. pour les enfants chez qui il y avait plus de place à l'amélioration. Ceux-ci sont fortement représentés parmi les plus jeunes enfants, de sorte que le rattrapage est particulièrement appréciable dans les groupes pris en charge avant l'âge de 6 mois comme le montre la figure 37.

La période d'observation de deux ans est courte pour documenter un rattrapage significatif sur le plan staturo-pondéral. Dans la population à l'étude, l'évolution est néanmoins globalement favorable; cependant, ces bénéfices ne touchent pas l'ensemble de la population étudiée. Comme l'illustre la figure 22, les enfants avec un gain staturo-pondéral sont majoritaires, mais des reculs sont aussi enregistrés parfois pour la taille comme pour le poids.

Figure 37 Médiannes des z-scores de poids et de taille obtenues lors du bilan initial (n = 100) et après 2 ans de suivi (n = 102) pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces par groupe d'âge à la prise en charge



L'observation que 56 % des participants à l'étude ont eu, en deux ans, au moins un résultat de culture des voies respiratoires positif pour le *P. aeruginosa* est cohérente avec les données de Mak et collaborateurs qui décrivent un taux de 61,8 % mais pour une période de suivi de 6 ans en moyenne de 6 ans (Mak, 2016). Parmi les autres paramètres cliniques, notons que la proportion d'enfants chez qui une atteinte pulmonaire était confirmée à la spirométrie au cours de la période d'observation est passée de 23 % à 28 %, mais ces données reposent toujours sur un petit échantillon de sujets. Par contre, l'ajout de corticoïdes par inhalation a été noté pour 46,5 % des enfants et celui de mucolytiques pour 20,6 % d'entre eux. Pour ce qui est de l'atteinte hépato-biliaire, une cholestase s'est développée en cours de suivi chez très peu d'enfants, contrairement à l'élévation des transaminases qui a grimpé à 38,4 % et aux anomalies à l'échographie qui affectaient globalement 48,9 % des enfants.

Une répartition selon l'âge à la prise en charge spécialisée des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces en fonction de différents sous-groupes de signes potentiels de sévérité de la maladie est présentée à l'annexe 8. Nous observons que 84 % des enfants, excluant les enfants prématurés, ont répondu à l'un ou l'autre des critères potentiels de sévérité suivants : avoir au moins un z-score < -2 pour la taille ou le poids ou l'IMC à tout moment au cours du suivi de 2 ans; avoir au moins un dosage de Vitamine E anormal (< 8 µmol/L); avoir au moins un test de spirométrie à < 80 % de la valeur prédite pour l'âge; avoir au moins un résultat positif de culture *Pseudomonas aeruginosa*. Parmi les 84 enfants ayant répondu à au moins l'un de ces critères démontrant un potentiel de sévérité de la maladie, 60 % ont été diagnostiqués après l'âge de 6 mois et 38 % après l'âge de 2 ans.

En ce qui a trait à l'utilisation des services hospitaliers, la comparaison des taux d'hospitalisation annuels du groupe avec FK classique sans signes d'appel précoces à ceux d'une cohorte d'enfants appariés pour l'âge et l'année révèle :

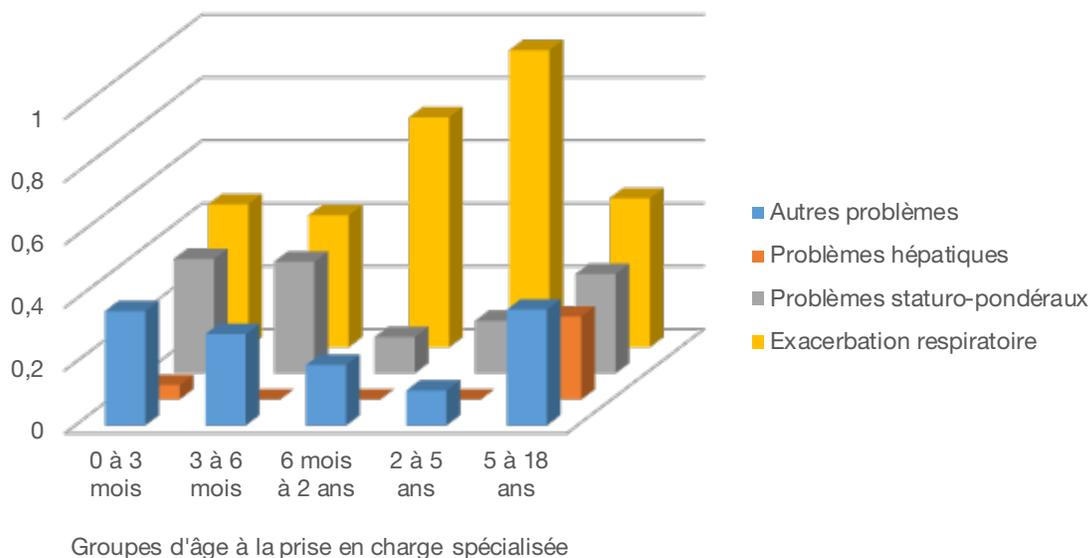
- que les taux relatifs d'hospitalisation sont compris entre 9 et 50 dépendant du groupe d'âge, et
- que les médianes des durées d'hospitalisation sont de 1,3 à 3,3 fois plus longues.

Après exclusion des hospitalisations qui n'ont pas de lien avec la FK ou qui sont liées au bilan diagnostique initial pour la FK, il apparaît que les hospitalisations sont motivées :

- à 27 % par des problèmes staturo-pondéraux, et
- à 59 % par des exacerbations respiratoires, ce qui est cohérent avec le fait que 51 % d'entre elles sont assorties d'une antibiothérapie par voie intraveineuse.

La figure 38 reprend la proportion de toutes les hospitalisations, à l'exclusion de celles sans lien avec la FK ou liées au bilan diagnostique, pour lesquelles des problèmes staturo-pondéraux, respiratoires et hépatiques ont été évoqués comme motifs. Selon le groupe d'âge à la prise en charge, l'importance des diverses complications varie de façon notable. Les exacerbations respiratoires sont prédominantes chez les enfants pris en charge entre 6 mois et 5 ans, alors que les problèmes de croissance semblent moins importants dans ces groupes d'âge que chez les enfants pris en charge plus tôt ou plus tard. Enfin, les problèmes hépatiques ne motivent une proportion notable d'hospitalisations que chez les enfants pris en charge après l'âge de 5 ans, ne se développant habituellement qu'à un âge plus avancé.

Figure 38 Répartition des motifs d'hospitalisation liés à l'évolution de la maladie pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102), selon les groupes d'âge à la prise en charge (à l'exclusion des hospitalisations sans lien avec la FK et des hospitalisations pour bilan diagnostique)



8.1.3 CONSIDÉRATIONS LIÉES AUX ANALYSES PAR SOUS-GROUPES

L'attention accordée ci-dessus au groupe d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces se justifie aisément dans la mesure où on souhaitait avoir le portrait du groupe d'enfants pour qui un dépistage néonatal aurait le potentiel d'entraîner un diagnostic plus précoce. Comme la plupart des publications s'intéressent aux enfants avec FK classique, il apparaît opportun d'examiner rapidement les différences entre ces deux groupes.

En comparaison avec le groupe d'enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, le groupe d'enfants avec FK classique se distingue par :

- plus de prématurité;
- davantage d'enfants avec un taux élevé de bilirubine;
- des durées d'hospitalisation plus longues;
- une proportion plus importante d'enfants avec insuffisance pancréatique;
- Davantage d'enfants ayant reçu des doses élevées d'enzymes pancréatiques.

Par rapport au groupe avec FK classique, les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces présentent :

- un âge médian de prise en charge nettement plus tardif;
- plus de signes ou de symptômes respiratoires à ou avant la prise en charge;
- plus de retard pondéral au bilan initial;
- plus d'insuffisance en vitamine E;
- plus d'hospitalisations pour problèmes staturo-pondéraux;
- davantage de profils de prescription d'enzymes pancréatiques à la hausse.

Il faut bien entendu garder à l'esprit que le groupe avec FK classique est constitué principalement, en fait à 72 %, d'enfants sans signes d'appel précoces. Des 40 enfants avec signes d'appel précoces, le groupe des enfants ayant eu un iléus méconial est le plus homogène⁵⁷. Un aperçu des observations relatives à ces enfants est présenté ci-dessous, certaines caractéristiques permettant de mieux comprendre les différences entre les groupes avec ou sans signes d'appel précoces. Dix enfants étaient nés avant terme, ce qui représente un taux de prématurité de 41,7 %. Dans certaines situations marquées par une obstruction intestinale importante diagnostiquée en prénatal, il semble préférable de provoquer un accouchement prématuré pour éviter la survenue de dommages intestinaux irréversibles. L'âge médian à la prise en charge spécialisée est de 13 jours et l'âge moyen est de 20,5 jours. Au moment du bilan initial, 30,4 % de ces enfants accusent un retard statural et 34,8 % un retard pondéral. Au cours des 2 années de suivi, 34,8 % auront un profil de prescription d'enzymes pancréatiques à la hausse. Ce qui est surtout remarquable est que 82,6 % d'entre eux auront au moins une prescription à doses élevées et 65,2 % au moins 2 prescriptions > 10 000 U de lipase/kg/jour. Le nombre moyen et médian d'hospitalisations en 2 ans est d'environ 3,5 alors que la durée médiane d'hospitalisation en deux ans est de 42 jours. Ces deux valeurs sont nettement plus élevées que celles calculées pour l'ensemble du groupe avec FK classique. Ces différences s'expliquent en partie par l'ajout aux hospitalisations pour exacerbations respiratoires des

⁵⁷ Au total, 25 enfants ont eu un iléus méconial, si on considère ceux dont l'iléus méconial a fait office de signe d'appel et ceux chez qui une histoire familiale de FK était connue auparavant.

hospitalisations pour problèmes digestifs. Ainsi, 31 hospitalisations étaient motivées par une exacerbation respiratoire, alors que 23 l'étaient par des problèmes d'obstruction digestive, parfois récurrents chez un même enfant. Enfin, les hospitalisations pour d'autres problèmes sont au nombre de 20, soit presque aussi nombreux. Il avait été noté que ceux-ci pouvaient aussi être liés aux problèmes digestifs, en cas d'intervention pour réanastomose intestinale par exemple. Pour compléter le tableau, les principaux constats concernant les enfants avec CFTR-RD méritent d'être rassemblés. L'âge médian à la prise en charge est de plus de 2 ans, un tiers des enfants étant vus avant un an et 60 % avant 5 ans. La proportion d'enfants prématurés est très élevée à 53,8 %. Au moment de la prise en charge, 27 % ont déjà eu des signes ou symptômes digestifs et 80 % ont eu des signes ou symptômes respiratoires. Les z-scores médians sont à -1 pour la taille et à -0,9 pour le poids au moment du bilan initial et 23 % des enfants avec CFTR-RD obtiennent un z-score < -2 pour le poids, la taille et l'IMC, mais il s'agit là d'un très petit nombre d'enfants. Les scores médians se sont améliorés après deux ans de suivi, davantage pour le poids que pour la taille. Aucune déficience en vitamine E n'a été trouvée. Plus du quart des enfants de ce groupe ont déjà une culture positive pour le *Pseudomonas aeruginosa* au moment de la prise en charge et cette proportion ne change pas substantiellement après 2 ans de suivi. Le nombre médian d'hospitalisations en deux ans d'observation est de 1,2 et la durée cumulative de 9,7 jours. Ces chiffres tombent à 0,9 et 8,1 respectivement lorsqu'on élimine les hospitalisations non liées à la FK et celles liées aux bilans diagnostiques. Les écarts par rapport au groupe des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces ne sont plus alors aussi importants. Enfin, 46 % des hospitalisations sont assorties d'une antibiothérapie par voie intraveineuse. Au total, force est de constater que le tableau clinique de ces enfants paraît, conformément aux attentes, généralement moins sérieux que celui des enfants avec FK classique, mais que quelques enfants avec CFTR-RD n'échappent pas aux problèmes staturo-pondéraux et aux infections respiratoires.

8.2 Limites de l'étude

En ce qui a trait aux limites de la présente étude, seront discutés en particulier les contraintes qui ont modulé la collecte des données, les choix et les compromis qui ont teinté l'analyse des données colligées, ainsi que les contraintes liées à la problématique elle-même, notamment la difficulté d'anticiper et de mesurer la sévérité de la maladie.

8.2.1 CONTRAINTES LIÉES À LA RÉALISATION DE L'ÉTUDE

Comme pour tout projet basé sur un plan d'étude rétrospectif, le choix des variables est en grande partie conditionné par la disponibilité des informations dans les sources utilisées, soit les dossiers médicaux en l'occurrence. L'informatisation variable des dossiers hospitaliers complique la collecte des données, et l'absence de protocoles uniformisés entre les différents centres de FK pour le suivi des patients fait en sorte que, même en sélectionnant les variables les plus pertinentes avec l'aide d'experts dans le domaine, l'obtention de données complètes pour tous les participants à l'étude ne fut pas possible. La durée du suivi de 2 ans est par ailleurs trop courte pour être en mesure de documenter toutes les facettes de l'évolution clinique d'une maladie chronique comme la FK. Le choix de prendre une période d'observation de deux ans découle de la nécessité de produire le portrait désiré en un laps de temps relativement court et ce, en limitant la quantité d'informations à recueillir dans les dossiers médicaux. Enfin, certains examens complémentaires comme la spirométrie, qui est le standard de référence pour apprécier la fonction respiratoire, ne sont praticables qu'au-delà d'un certain âge. Il a donc été impossible d'obtenir ces informations pour plusieurs participants à l'étude qui comptait des enfants de 0 à 18 ans.

En ce qui a trait à la sélection des participants, il importe de garder à l'esprit que le critère d'inclusion définissant l'appartenance à la cohorte d'enfants avec FK étudiée était la prise en charge par une équipe spécialisée en FK au cours d'une période déterminée de 5 ans. Cette approche n'équivaut donc pas à la constitution d'une cohorte de naissance et l'interprétation des résultats se doit d'en tenir compte⁵⁸. Il ne serait donc pas approprié, par exemple, d'estimer la prévalence à la naissance de la maladie pour la période 2008-2013 à partir du nombre de sujets inclus dans l'étude. Tout au plus, peut-on avancer que si les pratiques diagnostiques avaient été stables au fil du temps, on se serait attendu à un nombre de sujets éligibles de l'ordre de 250 en 5 ans selon les estimations de prévalence des porteurs hétérozygotes disponibles pour le Québec. Ces estimations sont toutefois assez anciennes et l'accès à des tests de porteur pourrait avoir eu des répercussions sur la prévalence à la naissance de la FK.

Si les critères d'inclusion et d'exclusion ont été clairement énoncés, il faut reconnaître que la mise en œuvre du processus de sélection des sujets en deux étapes comporte des risques d'erreur. L'élaboration de listes de sujets potentiellement éligibles par les responsables des cliniques de FK en collaboration avec les personnes ressources désignées aux départements des archives ne s'est pas opérationnalisée de manière identique dans tous les centres de FK. La source primaire utilisée pour constituer ces listes variait d'un endroit à l'autre et la première phase de validation de l'éligibilité des sujets s'est faite sans aucune possibilité de contrôle de la part des chercheurs. Même si des échanges itératifs ont eu lieu en vue de soutenir l'application des critères d'éligibilité par les infirmières et archivistes concernés dans chaque centre, la qualité des résultats générés par ce projet est en partie tributaire de la collaboration des centres de FK. La seconde phase de validation de l'éligibilité des sujets a été mise en œuvre de façon rigoureuse par les archivistes recrutées et formées pour le projet, soutenues par des discussions sur les situations jugées problématiques. Au final, il nous semble peu probable que la sélection des sujets avec FK classique ait été considérablement affectée par le processus de sélection en deux temps⁵⁹. Par contre, le dénombrement des enfants avec CFTR-RD a pu se faire de façon moins homogène d'un centre à l'autre, les dispositions organisationnelles quant à leur prise en charge variant davantage selon les centres. Enfin, lorsque vient le temps de procéder à des comparaisons statistiques entre sous-groupes ou de mener des analyses multivariées et de les interpréter, il convient de garder en tête que la population à l'étude comporte 157 sujets, ce qui limite le potentiel analytique. L'éventail des analyses statistiques effectuées est de ce fait plus modeste que celui prévu au plan d'analyse initial.

La collecte des données s'est avérée une entreprise complexe. L'outil de collecte des données a été prétesté sur un nombre limité de dossiers médicaux de sorte que toutes les options de réponses possibles n'avaient pas été prévues a priori. Toutefois, un système de soutien a été mis en place, avec document d'information, tableau synthèse et échanges itératifs à propos de tout problème ou interrogation, afin de soutenir les archivistes du projet dans leur travail et uniformiser les modalités de consignation des données recueillies. Au-delà de la quantité d'information à colliger, des difficultés de divers ordres ont été rencontrées. D'une part, l'information à extraire des notes cliniques n'y était pas nécessairement consignée de manière standardisée. La prescription sous différentes modalités des enzymes pancréatiques illustre bien cette situation. Dans ce cas, l'analyse des données, quoique laborieuse, a pu pallier au problème. D'autre part, l'information pouvait être éparpillée à la fois dans diverses sections des dossiers papier et dans des systèmes informatiques différents pour les notes

⁵⁸ À titre d'exemple, les données concernant les paramètres cliniques et biologiques ou l'utilisation des services du groupe d'enfants pris en charge entre 2 et 5 ans ne peuvent pas servir à prédire ceux d'un individu pris en charge avant 3 mois puisqu'il s'agit de groupes différents au départ.

⁵⁹ L'identification de tous les sujets souffrant de FK classique n'est pas pour autant garantie. En effet, des situations dans lesquelles le diagnostic était suspecté mais où les parents ont refusé la réalisation de tests diagnostiques ont, entre autres, été rapportées. Par ailleurs, il n'est pas exclu qu'avec l'évolution des connaissances sur la corrélation phénotype-génotype les diagnostics de certains enfants soient encore appelés à évoluer.

cliniques, les analyses de laboratoire et les rapports d'imagerie, notamment. De surcroît, les divers hôpitaux où la collecte a eu lieu en étaient à des étapes différentes du processus d'informatisation des dossiers médicaux et les archivistes ont eu à se familiariser avec plusieurs systèmes informatiques différents selon les endroits. À cet égard, elles ont cependant été généralement bien épaulées par les responsables des archives sur place, que ce soit par une formation initiale ou un accompagnement en cours de travail. Enfin, la variabilité des valeurs de référence en vigueur dans les différents laboratoires a représenté un défi pour l'analyse des données, tel que décrit plus haut pour le dosage de la vitamine E, par exemple.

Au final, il faut reconnaître que même si la plupart des données colligées ont contribué de manière significative à dresser le portrait de l'errance diagnostique chez les enfants avec FK, certaines variables ont été moins informatives que souhaité. Ces préoccupations ont été discutées en équipe à la fin de la collecte des données afin de moduler l'interprétation des résultats en fonction de la qualité des données et d'ajuster les analyses au besoin. Ainsi, les informations colligées sur la prescription de solutions salines hypertoniques en inhalation sont probablement moins fiables que celles concernant les autres ajouts de traitements car plusieurs formules de solutions salines non répertoriées sur le questionnaire semblent avoir été prescrites, d'une part, et, d'autre part, certaines d'entre elles ont possiblement été utilisées pour des problèmes de la sphère ORL plutôt que pour une atteinte pulmonaire. Ces sources d'erreurs potentielles sont cependant susceptibles d'opérer dans des directions opposées.

Le nombre limité de réponses pour certaines variables, notamment celles examinant l'occurrence de complications plus tardives, a aussi créé un frein à la réalisation d'analyses plus poussées basées sur la combinaison de plusieurs variables. Il avait en effet été prévu de s'inspirer d'auteurs comme de Monestrol et collaborateurs pour créer une variable globale de morbidité hépato-biliaire et une variable globale de morbidité respiratoire (de Monestrol, 2011). Toutefois, nous ne disposons sans doute pas du recul nécessaire, avec une période d'observation de deux ans, pour avoir un nombre d'événements adéquat. De plus, l'élaboration de variables qui sont pertinentes sur le plan clinique aurait probablement nécessité la collecte de davantage d'informations que ce qui avait été prévu au questionnaire. Parmi les critères requis pour conclure à une atteinte hépato-biliaire, par exemple, les anomalies échographiques avaient été consignées de manière appropriée, mais en revanche, le nombre de résultats de transaminases était sans doute trop juste pour élaborer une variable combinée congruente avec la pratique clinique (Debray, 2011; Kobelska-Dubiel, 2014). De Monestrol et collaborateurs en arrivent d'ailleurs à la conclusion que leur définition d'anomalies hépato-biliaires était probablement trop large au vu du nombre d'anomalies décelées chez ceux diagnostiqués en bas âge (de Monestrol, 2011).

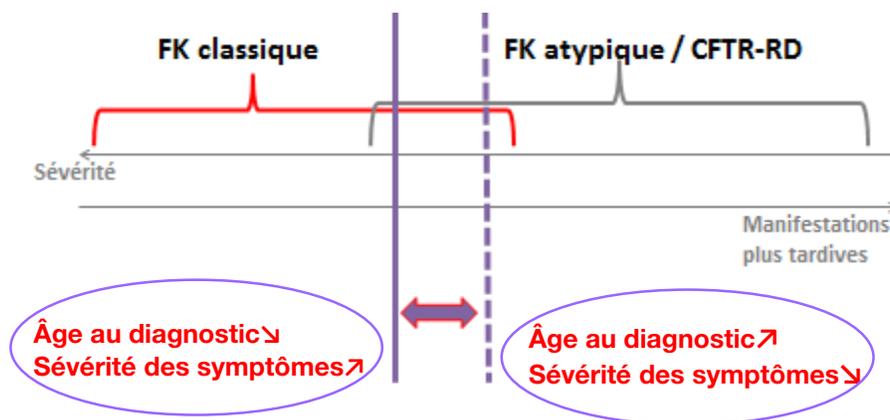
8.2.2 EFFETS DE L'ALGORITHME DE CLASSIFICATION

La distinction entre la forme classique de la FK et les formes atypiques, pour lesquelles le terme de CFTR-RD a été adopté, est déterminante pour les analyses menées dans le cadre du présent projet. En effet, les données sur l'errance diagnostique et sur l'état clinique de la population à l'étude ont été présentées séparément pour ces deux groupes, avant que d'autres sous-groupes d'intérêt ne soient considérés en fonction des signes d'appel de la maladie ou de l'âge au moment de la prise en charge spécialisée. Or, les connaissances sur le spectre de la maladie et sur ses fondements génétiques changent rapidement. Les modalités de classification des sujets en formes classique et atypique sont également évolutives et sujettes à débat. L'absence d'indicateur pronostique valide de la sévérité de la maladie, du moins sur le plan respiratoire, ne facilite en rien la résolution de ces difficultés.

Comme décrit au chapitre 3.2, un algorithme de classification a donc dû être élaboré pour les fins du projet parce que l'information sur le type de FK n'a généralement pas été retracée, tel qu'attendu, dans les notes cliniques. Au préalable, les mutations et génotypes retrouvés dans la population à l'étude ont dû être catégorisés selon leur pathogénicité potentielle. De plus, les informations manquantes sur le statut pancréatique ont été comblées à partir des dosages d'élastase fécale et des prescriptions d'enzymes pancréatiques. Pour certains enfants, les données manquantes sur le génotype ou sur les résultats des tests à la sueur ont davantage compliqué le processus.

Tout effort de classification comporte des choix et, dans la mesure où les experts en FK s'accordent maintenant pour dire qu'il existe des chevauchements entre les formes classique et atypique de la maladie, il faut composer avec une zone grise pour laquelle des choix différents seraient sans doute tout aussi défendables. Or, les modalités de classification peuvent avoir des répercussions sur le nombre de sujets compris dans chacun des groupes, mais en principe aussi sur l'âge au diagnostic et sur l'état clinique observé pour chacun des groupes. Tel qu'illustré à la figure 39, une classification incluant davantage d'enfants dans le groupe de FK classique pourrait avoir tendance à surestimer l'âge au diagnostic et à la prise en charge spécialisée pour ce groupe, tout en sous-estimant possiblement la charge de la maladie au moment de la prise en charge. Des modalités de classification plus strictes et moins inclusives pour les enfants situés dans la zone grise du spectre de la maladie pourraient avoir l'effet inverse.

Figure 39 Spectre de la maladie et errance diagnostique



Pour ces raisons, une analyse de sensibilité a été effectuée en recalculant l'âge à la prise en charge spécialisée pour le groupe avec FK classique selon deux modalités alternatives de classification. Les valeurs moyennes et médianes obtenues avec l'algorithme adopté précédemment sont rappelées dans la première colonne du tableau 32. La colonne suivante renvoie à un algorithme comparable au précédent en tout point sauf pour l'ajout d'une exigence supplémentaire en présence de deux mutations causales. En effet, cette condition ne serait pas suffisante en soi, mais devrait être assortie d'au moins un test à la sueur positif ou d'une insuffisance pancréatique. Trois enfants ne répondent plus aux critères pour la FK classique selon cet algorithme plus strict, mais l'âge médian et l'âge moyen à la prise en charge spécialisée s'en trouvent peu modifiés. La troisième colonne repose sur une approche très différente. En effet, elle fait totalement abstraction de l'opinion des médecins sur le type de FK ainsi que du statut pancréatique. Selon cette classification, les enfants ne satisfont aux critères de FK classique qu'en présence de deux mutations causales ou de deux tests à la sueur positifs. Le nombre total d'enfants avec FK classique demeure identique, mais l'âge à la prise en charge spécialisée est plus tardif avec une médiane plus élevée de deux semaines.

Tableau 32 Âge à la prise en charge spécialisée pour le groupe d'enfants avec FK classique selon l'algorithme de classification décrit précédemment et selon deux classifications alternatives

	Algorithme de classification (n = 142)	Classification basée sur la présence de 2 mutations causales <u>et</u> soit au moins un TS positif, soit une IP (n = 139)	Classification basée sur la présence de 2 mutations causales <u>ou</u> deux TS positifs (n = 142)
Âge moyen (jours)	815,7	818,1	863,2
Âge médian (jours)	145,5	145,0	160,0

Un examen plus fouillé des caractéristiques des enfants ne répondant pas aux critères de FK classique selon cette dernière classification montre que 4 enfants ont été mutés de catégorie par rapport à leur classification originale. Il s'agit précisément des enfants pour qui l'algorithme de classification original introduisait une discordance entre le type de FK consigné dans les notes cliniques et la classification adoptée pour les autres sujets⁶⁰. A contrario, quatre enfants avec des données manquantes pour le génotype ou les tests à la sueur se retrouvaient parmi les enfants avec CFTR-RD, alors qu'ils avaient tous les quatre une insuffisance pancréatique. Cette dernière observation ne traduit sans doute pas adéquatement la pratique clinique actuelle.

En définitive, si l'algorithme retenu est jaugé en fonction de sa finalité, c.-à-d. d'une utilisation limitée au présent travail, les conclusions auxquelles il permet d'arriver semblent robustes. Plusieurs vérifications effectuées montrent que les difficultés rencontrées lors des étapes de catégorisation préliminaires des variables-clé n'ont pas forcément eu d'effet sur la répartition finale des sujets concernés. L'analyse de sensibilité indique qu'un recours à un système de classification plus strict n'a pas de répercussion sur l'âge à la prise en charge spécialisée. L'autre classification alternative influence l'appréciation de l'errance diagnostique, mais le manque de certaines données diagnostiques introduit une incohérence par rapport à la pratique clinique actuelle qui n'est pas contrebalancée par la considération de variables supplémentaires, comme dans l'algorithme original.

8.2.3 CONTRAINTES LIÉES À LA PROBLÉMATIQUE

Les études observationnelles cherchant à estimer les bénéfices du dépistage néonatal de la FK par la comparaison de l'évolution clinique de groupes d'enfants diagnostiqués sur symptômes et de groupes d'enfants identifiés grâce au dépistage néonatal sont aux prises avec le biais dit d'intervalle de conditions ou *spectrum bias*. En effet, la proportion de formes sévères de la maladie tend à être plus importante dans les groupes diagnostiqués sur symptômes, ce qui rend biaisée la comparaison avec le groupe ayant bénéficié du dépistage. Les études qui cherchent à documenter l'effet de l'âge au diagnostic sur le pronostic dans des groupes d'enfants diagnostiqués sur symptômes sont confrontées à des problèmes similaires. Ces études n'échappent pas non plus à la difficulté de départager les effets de l'âge à la prise en charge de ceux liés à la sévérité de la maladie. En effet, comme décrit au chapitre 3.2, le spectre de la maladie se caractérise par un véritable continuum clinique pour lequel l'échelle de la gravité et l'échelle de la précocité des manifestations cliniques sont inversement corrélées. Pour contrer ces difficultés, les chercheurs tendent à restreindre leurs

⁶⁰ Pour rappel, il s'agit soit d'une mutation L206W sans test à la sueur positif ou d'une présentation clinique et génétique inhabituelle mais avec deux tests à la sueur positifs.

groupes d'étude ou à les stratifier selon divers critères, par exemple : en FK classique versus FK atypique, IP versus PS, homozygotes pour la mutation F508del versus autres génotypes, ou enfants ayant deux mutations causales versus enfants avec d'autres génotypes.

L'objectif de la présente étude n'est pas d'apporter des preuves pour ou contre l'utilité du dépistage. Dès les premières discussions relatives à ce projet, il avait été clairement énoncé que le plan d'étude, la taille de l'échantillon et la durée du suivi ne s'y prêtaient pas. L'idée n'est donc pas non plus d'examiner si une association statistique existe entre l'âge à la prise en charge spécialisée et les paramètres caractérisant l'évolution clinique. Il est toutefois logique de présenter les données par sous-groupes d'âge à la prise en charge spécialisée pour mieux comprendre le processus de l'errance diagnostique. Dans l'interprétation des données et des graphiques présentés, la tentation peut néanmoins être forte de chercher des profils différents selon l'âge à la prise en charge.

Au vu des caractéristiques présentées à la figure 9, on peut dire que, parmi les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, les groupes d'âge à la prise en charge spécialisée présentent des différences en ce qui a trait à la proportion d'enfants avec insuffisance pancréatique et avec deux mutations causales. Ces proportions tendent à diminuer avec l'âge à la prise en charge, le groupe pris en charge entre 5 et 18 ans se distinguant plus nettement des autres avec seulement 52,6 % d'enfants avec une insuffisance pancréatique et 68,5 % avec 2 mutations causales. On peut y voir un témoignage de la corrélation inverse entre gravité et précocité du diagnostic, mais il n'en demeure pas moins que plus de 50 % des enfants de ce sous-groupe partagent ces caractéristiques avec ceux diagnostiqués beaucoup plus jeunes. La proportion d'enfants homozygotes pour la mutation F508del n'est que de 10 % environ dans ce groupe, alors qu'elle oscille entre 35 % et 50 % dans les autres groupes.

Lorsque les profils obtenus pour diverses issues cliniques sont considérées côte-à-côte, force est de conclure à une grande variabilité des profils. Pour ce qui est des z-scores de poids et de taille au moment du bilan initial par exemple, les deux groupes pris en charge le plus précocement obtiennent de moins bonnes médianes que les autres groupes. Dans la mesure où ces enfants ont eu moins de temps pour subir les conséquences d'une malabsorption, on serait tenté de dire qu'il s'agit là de manifestations précoces de formes graves de FK (figure 13). A contrario, ce sont les groupes pris en charge après 6 mois chez qui on dénote des enfants accusant un recul sur le plan pondéral au cours du suivi (figure 22). Dans le cas de l'infection au *P.a.*, le groupe le plus épargné lors du bilan initial est le groupe pris en charge avant 3 mois d'âge, alors que le groupe pris en charge le plus tardivement s'en tire bien en comparaison des autres, si on regarde la proportion d'enfants ayant eu au moins une culture positive (figure 29). Pour cette issue, un facteur additionnel est l'exposition à l'agent pathogène et la période au cours de laquelle celle-ci a pu se matérialiser ce qui est fonction de l'âge. Enfin, lorsqu'on regarde la durée moyenne d'hospitalisation sur 2 ans, les groupes pris en charge avant 3 mois et après 5 ans présentent les valeurs les plus élevées (figure 33). Les rapports des taux d'hospitalisation comparativement à la population générale augmentent avec l'âge à la prise en charge spécialisée (tableau 23). Ces dernières observations doivent, quant à elles, être relativisées en tenant compte des séjours à l'hôpital pour d'autres causes (figure 34 et figure 35) et des profils d'hospitalisation en fonction de l'âge dans la population générale (tableau 23 et tableau 24). Ces quelques exemples montrent que les tendances observées, lorsqu'il y en a, doivent être interprétées avec circonspection, dans la mesure où elles pourraient être liées à un ensemble d'éléments : à l'âge, à l'âge au diagnostic, au spectre de la maladie, voire à d'autres facteurs.

Plusieurs études s'intéressant à l'effet de l'âge au diagnostic dans des populations d'enfants diagnostiqués sur symptômes ont également eu recours à des analyses multivariées pour tenir compte de l'effet confondant de la sévérité de la maladie. Les variables dépendantes⁶¹ considérées sont tantôt les paramètres staturo-pondéraux (Umlawska, 2014), tantôt la colonisation au *P.a.*, la fonction pulmonaire ou encore des indicateurs composites de morbidité (Slieker, 2010; Vernooij-van Langen, 2014; de Monestrol, 2011). Ces efforts se heurtent généralement à deux obstacles : d'une part, les tailles d'échantillon ne permettent pas toujours de tenir compte conjointement de toutes les variables d'intérêt; d'autre part, les facteurs liés aux différentes expressions de la maladie ne sont pas toujours les mêmes. Le manque d'indicateur fiable de la sévérité de la maladie demeure un enjeu. Les analyses multivariées menées dans le cadre de la présente étude sont soumises aux mêmes contraintes. Avec le retard statural ou pondéral comme variables dépendantes, un âge à la prise en charge spécialisée supérieur à 6 mois se comporte comme un facteur protecteur, ce qui est cohérent avec les données descriptives évoquées ci-dessus et illustrées à la figure 13. Dépendant du groupe inclus dans l'analyse et de l'issue, la prématurité et le sexe contribuent parfois à expliquer le retard staturo-pondéral mais ni le type de FK, ni le statut pancréatique, ni l'homozygotie pour la mutation F508del ne sont des variables statistiquement significatives. Ces résultats sont donc relativement peu intéressants pour départager les effets de l'âge à la prise en charge de ceux liés à la sévérité de la maladie.

8.3 Conclusion

L'étude des dossiers médicaux des enfants chez qui un diagnostic de FK a été posé au cours d'une période de cinq ans a permis d'objectiver l'âge à la prise en charge de ces enfants et de décrire l'évolution de leur état clinique pendant les deux années suivant leur prise en charge par une équipe spécialisée en FK. Les résultats obtenus indiquent que les délais diagnostiques auxquels sont confrontés les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces sont plus importants qu'escomptés et que ceux d'entre eux qui sont diagnostiqués après l'âge de 6 mois sont effectivement symptomatiques dans une très large proportion. Une proportion non négligeable de ces enfants démontre dès le moment de leur bilan initial un retard staturo-pondéral, des signes biologiques de malnutrition et une colonisation par des bactéries associées à un pronostic défavorable sur le plan respiratoire. Si l'évolution staturo-pondérale observée au cours des 2 années de suivi est globalement favorable, surtout pour le poids, certains enfants accusent un recul plutôt que des gains au cours de cette période. D'ailleurs, l'insuffisance pancréatique peut être ardue à compenser, requérant des dosages d'enzymes pancréatiques à la hausse chez plus de la moitié des enfants. Au bout de deux ans de suivi, ce sont aussi plus de la moitié des enfants qui ont eu au moins une culture positive au *Pseudomonas aeruginosa*. Comme on pouvait s'y attendre, les taux et les durées d'hospitalisation au cours des deux années suivant le diagnostic sont nettement plus élevés que ceux de la population générale du même âge. Plus de la moitié des hospitalisations sont motivées par des exacerbations respiratoires et s'accompagnent d'une antibiothérapie par voie intraveineuse.

Le portrait qui a été dressé à partir des dossiers médicaux apporte des éléments de réponse nouveaux susceptibles d'éclairer la prise de décision sur l'implantation éventuelle d'un dépistage néonatal, et ce, malgré les difficultés rencontrées en lien avec la réalisation de ce projet et les contraintes inhérentes à la problématique. Une des forces de l'étude est d'avoir recueilli des données sur un large éventail de variables caractérisant les paramètres diagnostiques et l'évolution clinique.

⁶¹ Les variables indépendantes prises en compte incluent, entre autres, l'âge au diagnostic, le délai diagnostique, le sexe, la colonisation au *P.a.* et les caractéristiques génotypiques. Celles-ci sont définies selon les classes I à V des mutations ou selon le statut homozygote ou hétérozygote pour la mutation F508del.

Cette richesse a d'ailleurs permis de compenser dans une certaine mesure les lacunes notées dans les dossiers médicaux et de procéder à des validations croisées. Il suffit de penser à la détermination du statut pancréatique, par exemple, qui représente une des variables clés dans l'appréciation de la gravité de la maladie et dans la classification des sujets.

Au-delà de l'utilité du projet pour la prise de décision, il convient de souligner que de disposer d'un portrait de la situation des enfants avec FK en l'absence de dépistage néonatal est vu en santé publique comme un critère de bonne pratique. En effet, il s'agit là d'un point de départ, ou *baseline*, indispensable au monitoring de programme advenant l'implantation d'un dépistage néonatal pour la FK. De plus, certaines des embuches rencontrées ou des observations faites au cours du présent projet peuvent avoir des retombées sur le processus d'implantation d'un éventuel projet ou programme de dépistage et de son monitoring. Le cas échéant, il reste en effet du travail à accomplir sur le plan de la standardisation de certaines pratiques, de certaines valeurs de référence et de la collecte d'information.

Références

1. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros*. 2011 Jun;10 Suppl 2:S86-102.
2. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, et al., Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009 Dec;155(6 Suppl): S73-93.
3. Borowitz D1, Gelfond D, Maguiness K, Heubi JE, Ramsey B. Maximal daily dose of pancreatic enzyme replacement therapy in infants with cystic fibrosis: a reconsideration. *J Cyst Fibros*. 2013 Dec;12(6):784-5.
4. Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros*. 2008 May;7(3):179-96.
5. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). List of CFTR2 mutations, 2015, disponible sur le site <http://cftr2.org>
6. Comité d'assurance qualité en biochimie. Rapport annuel d'activités scientifiques 2013 du Comité d'assurance qualité en biochimie. INSPQ, 2014. 43p.
7. Comité d'assurance qualité en biochimie. Rapport annuel d'activités scientifiques 2014 du Comité d'assurance qualité en biochimie. INSPQ, 2015. 14p.
8. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet*. 2015 Jan;16(1):45-56.
9. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros*. 2011 Jun;10 Suppl 2:S29-36.
10. de Monestrol I, Klintc A, Sparén P, Hjelte L. Age at diagnosis and disease progression of cystic fibrosis in an area without newborn screening. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2011; 25: 298–305.
11. Den Dunnen et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum. Mutat*. 25: 37: 564-569, disponible sur le site <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/general/>.
12. Diététistes du Canada et Société canadienne de pédiatrie. Le guide d'utilisation des courbes de croissance de l'OMS pour le Canada à l'intention du professionnel de la santé. Mise à jour de 2014.
13. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008 Aug;153(2):S4-S14.
14. Kobelska-Dubiel N, Klincewicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(3):136-41
15. Koopman M, Zanen P, Kruitwagen CL, van der Ent CK, Arets HG. Reference values for paediatric pulmonary function testing: The Utrecht dataset. *Respir Med*. 2011 Jan;105(1):15-23.

16. Mak DY, Sykes J, Stephenson AL, Lands LC. The benefits of newborn screening for cystic fibrosis: The Canadian experience. *J Cyst Fibros*. 2016 May;15(3):302-8.
17. Makni H, Blancquaert IR. Enjeux liés au diagnostic et à la prise en charge initiale des enfants atteints de la fibrose kystique au Québec. Forum délibératif sur la fibrose kystique : Résumé des dialogues. 2012. Rapport de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). N° de publication : 1559. 112 pages.
18. Makni H, Blancquaert IR, Laberge AM. Enjeux liés au diagnostic et à la prise en charge initiale des enfants atteints de la fibrose kystique au Québec. Forum délibératif sur la fibrose kystique : Synthèse des connaissances. 2012. Rapport de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). N° de publication : 1560. 316 pages.
19. Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, *et al*. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009 Jan;8(1):71-8.
20. O'Sullivan BP, Baker D, Leung KG, Reed G, Baker SS, Borowitz D. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2013 Apr;162(4):808-812.
21. Pressler T, Bohmova C, Conway S, *et al*. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: EuroCareCF Working Group report. *J Cyst Fibros*. 2011 Jun;10 Suppl 2:S75-8.
22. Salinas DB, Sosnay PR, Azen C, Young S, Raraigh KS, Keens TG, Kharrazi M. Benign and Deleterious Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Mutations Identified by Sequencing in Positive Cystic Fibrosis Newborn Screen Children from California. *PLoS One*. 2016 May 23;11(5):e0155624.
23. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW *et al*. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros*. 2010 Sep;9(5):323-9.
24. Slieker MG, van den Berg JMW, Kouwenberg J *et al*. Long-term effects of birth order and age at diagnosis in cystic fibrosis: A sibling cohort study. *Pediatric Pulmonology* 2010; 45: 601-607.
25. Stick S, Tiddens H, Aurora P, *et al*. Early intervention studies in infants and preschool children with cystic fibrosis: are we ready? *Eur Respir J*. 2013 Aug;42(2):527-38.
26. Umlawska W, Krzyżanowska M, Zielirńska A, Sands D. Effect of Selected Factors Associated with the Clinical Course of the Disease on Nutritional Status in Children with Cystic Fibrosis. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23(5): 775–783.
27. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros*. 2016 Mar;15(2):147-57.
28. Vernooij-van Langen AMM, Gerzon FLGR, Loeber JG *et al*. Differences in clinical condition and genotype at time of diagnosis of cystic fibrosis by newborn screening or by symptoms. *Molecular Genetics and Metabolism* 2014; 113: 100-104.

Annexe 1
Questionnaire

Données de base

1. Les professionnels assurant le suivi de l'enfant sont affiliés à quelle clinique de FK ?
 - CHU Ste Justine =1
 - CUSM = 2
 - CHUQ = 3
 - CHUS = 4
 - CH Rimouski = 5
 - CSSS Chicoutimi =6
 - CSSS Rouyn-Noranda = 7
2. Identification de l'archiviste
3. Numéro de la RAMQ (de l'enfant ou à défaut de la mère): (XXXX 9999 9999)
4. Nom de l'enfant
 - 1.1 Nom de famille
 - 2.1 Prénom
5. Date de naissance (année – mois - jour)
6. Quel est le sexe du patient ?
 - Masculin = 1
 - Féminin = 2
7. Numéro du dossier hospitalier (numéro à 7 chiffres)
8. Numéro de dossier du centre de FK (numéro à 4 chiffres)
9. Quelle est la date de la première consultation à la clinique externe de FK (année – mois – jour) ?
10. L'enfant a-t-il été vu par une équipe médicale spécialisée en FK à une date antérieure ?
 - Dans le même centre hospitalier, lors d'une hospitalisation=1 => PAQ Q10.1
 - Dans le même centre hospitalier, en hôpital de jour=2 => PAQ Q10.1
 - Dans une autre clinique de FK = 3 =>PAQ Q10.2
 - Oui, mais aucun lieu précisé dans le dossier = 4 =>PAQ Q10.3
 - Aucune trace de rencontre préalable au dossier = 5 =>PAQ Q10.3
 - 10.1. Avez-vous eu accès aux informations concernant cette première rencontre avec une équipe médicale spécialisée en FK du centre hospitalier ?
 - Oui = 1
 - Non = 2

10.2. Dans quelle autre clinique de FK le patient a-t-il été vu ?

CHU Ste Justine =1

CUSM = 2

CHUQ = 3

CHUS = 4

CH Rimouski = 5

CSSS Chicoutimi =6

CSSS Rouyn-Noranda = 7

Mettre une validation pour que la clinique sélectionnée à Q10.2 n'égal pas Q1

10.3 En définitive, quelle est la première date de consultation avec un pédiatre spécialisé en FK ?

(année – mois - jour)

10.4 Ce patient est-il éligible pour l'étude ?

Oui = 1 (Première consultation comprise entre le 1^{er} avril 2008 et le 31 mars 2013)

Non = 2

10.5 Jusqu'à quelle date les données doivent-elles **minimalement** être colligées ?

(année – mois - jour)

Anamnèse (concernant la période avant la 1^{ère} consultation au centre de référence FK)

11. Est-ce que le patient est né prématurément (âge gestationnel inférieur à 37 semaines)?

Oui = 1 => PAQ Q11.1

Non = 2 =>PAQ Q12

11.1 Si oui, quel est le poids de naissance ? (en kg avec trois décimales)

11.2 Si vous n'avez pas trouvé le poids de naissance en kg, quelle est la réponse en lb et oz ?

(deux champs pour lb et oz)

12. Quel a été le premier signe d'appel menant au bilan diagnostique pour la FK ?

1 = **Histoire familiale** (fratrie ou autre apparenté avec diagnostic de FK avant la naissance du cas index; statut de porteur des parents connu; diagnostic prénatal) =>PAQ Q13

2 = **Iléus méconial** (IM) =>PAQ Q13

3 = **Dépistage néonatal** effectué ailleurs =>PAQ Q13

4 = **Symptômes** (autre que IM) notés par les parents ou signes cliniques relevés par un professionnel de la santé : ictère néonatal prolongé; développement staturo-pondéral non satisfaisant; infections respiratoires hautes ou basses récurrentes (y compris otites/sinusites); stéatorrhée ou autres problèmes digestifs (douleurs abdominales, ballonnement, flatulence, selles anormales, constipation, stéatorrhée, malabsorption, prolapsus anal) =>PAQ Q13

5 = **Autre** (par exemple : « suspicion clinique à l'échographie prénatale » ou « diagnostic FK posé en premier chez frère/sœur plus jeune ») => PAQ Q12.1

12.1 Autre, précisez (texte)

13. Quel était l'âge de l'enfant à l'apparition des symptômes ?

12.1. Nombre : _____ (4 caractères avec une décimale)

12.2. Ce nombre est exprimé en :

Semaines = 1

Mois = 2

Années = 3

14. Est-ce qu'il y a d'autres enfants avec la fibrose kystique dans la fratrie ?

Oui = 1 => PAQ Q14.1

Non = 2 => PAQ Q15

14.1 Si oui, combien de frère ou sœur ont la fibrose kystique ?

14.2 Combien de frères ou sœurs avec diagnostic de FK sont plus âgés que le patient ?

14.3 Certains d'entre eux ont-ils déjà eu des cultures positives au *Pseudomonas aeruginosa* (Ps.A) ?

Oui = 1

Non = 2

Information non retracée au dossier = 3

Tests de confirmation diagnostique

15 Test à la sueur

Premier TS :

15.1.1 Quel est la date du premier Test à la sueur (TS) ? (année – mois – jour)

15.1.2 Quel est le résultat du premier TS ? Résultat en mmol/L (3 chiffres maximum, pas de décimales)

15.1.3 Par quelle méthode d'analyse de la sueur ce résultat a-t-il été obtenu ? :

Dosage (ou titration) du chlorure = 1 => PAQ Q15.2

Test de conductivité = 2 => PAQ Q15.2

Non précisée = 3 => PAQ Q15.1.4

15.1.4 Si la méthode d'analyse est non précisée, ce test a-t-il été réalisé dans l'hôpital de la clinique de FK ?

Oui = 1

Non = 2

*Pour la numérotation : le deuxième TS 15.2.1, 15.2.2, 15.2.3, 15.2.4

le troisième TS 15.3.1, 15.3.2, 15.3.3

Si plus de 3 TS au dossier, notez les résultats pour le TS additionnel avec le résultat le plus élevé :

*Pour la numérotation : 15.4.1, 15.4.2, 15.4.3

16 Est-ce que le génotype de ce patient est connu ?

Aucune mutation identifiée = 0 => PAQ Q16.1

Une mutation identifiée = 1 => PAQ Q16.1

Deux mutations identifiées = 2 => PAQ Q17

16.1 Quels sont les rapports d'analyse génétique déjà reçus :

Résultats du panel des mutations canadiennes-françaises = 1

Résultats du panel de 72 mutations = 2

Résultats du séquençage complet du gène = 3

16.2 Est-on en attente de résultats d'analyses complémentaires ?

Aucune information retracée au dossier sur les analyses en cours = 0

Panel de 72 mutations demandé = 1

Séquençage complet du gène demandé = 2

17 Résultats du génotype

Pour la première mutation :

17.1.1 Date du résultat (année – mois – jour)

17.1.2 Résultat :

F508del ou p.Phe508del/c.1521_1523delCTT = 1 => PAQ Q18

621+1G->T ou c.489+1G>T = 2 => PAQ Q18

A455E ou p.Ala455Glu/ c.1364C>A = 3 => PAQ Q18

3199del6 ou p.Ile1023_Val1024del/c.3067_3072delATAGTG = 4 => PAQ Q18

711+1G->T ou c.579+1G>T = 5 => PAQ Q18

Y1092X ou p.Tyr1092X/ c.3276C>A or c.3276C>G = 6 => PAQ Q18

I507del ou p.Ile507del/ c.1519_1521delATC = 7 => PAQ Q18

L206W ou p.Leu206Trp/c.617T>G = 8 => PAQ Q18

R553X ou p.Arg553X/c.1657C>T = 9 => PAQ Q18

R334W ou p.Arg334Trp/c.1000C>T = 10 => PAQ Q18

G542X ou p.Gly542X/c.1624G>T = 11 => PAQ Q18

G85E ou p.Gly85Glu/c.254G>A = 12 => PAQ Q18

N1303K ou p.Asn1303Lys/c.3909C>G = 13 => PAQ Q18

IVS8-5T = 14 => PAQ Q18

W1282X ou p.Trp1282X/c.3846G>A = 15 => PAQ Q18

R347P ou p.Arg347Pro/c.1040G>C = 16 => PAQ Q18

Autre = 17 => PAQ Q17.1.3

17.1.3 Si autre, précisez le résultat : (texte - 50 caractères)

*Numérotation : pour la seconde mutation 17.2.1, 17.2.2, 17.2.3

Signes et symptômes notés lors de la première consultation

18 Histoire ou présence de signes ou symptômes digestifs lors de la première consultation ?

Oui = 1 (si un des problèmes suivants est noté au dossier : douleurs abdominales, ballonnement, flatulence, selles anormales, constipation, stéatorrhée, malabsorption, prolapsus anal)

Non = 2

19 Histoire ou présence de signes ou symptômes respiratoires lors de la première consultation ?

Oui = 1 (si un des problèmes suivants est noté : toux chronique, expectorations ou sécrétions récurrentes, dyspnée ou tachypnée chronique, infections récurrentes des voies respiratoires hautes ou basses, ce qui comprend notamment les pneumonies, bronchites, bronchiolites, otites et sinusites)

Non = 2

Paramètres staturo-pondéraux

20 Poids et taille

Paramètres notés lors de la première consultation

20.1.1 Date : (année – mois - jour)

20.1.2 Taille : (mesure en cm avec une décimale)

20.1.3 Poids : (mesure en kg avec 3 décimales)

Paramètres notés lors du suivi : maximum tous les 3 mois environ (au total 8 mesures supplémentaires)

*Numérotation : 20.2.1 à 20.9.1 Date : (année – mois - jour)

20.2.2 à 20.9.2 Taille : (mesure en cm avec une décimale)

20.2.3 à 20.9.3 Poids : (mesure en kg avec 3 décimales)

Analyses de laboratoire

21 Élastase fécale

Dosage demandé au moment du bilan initial :

21.1.1 Date du prélèvement : (année – mois - jour)

21.1.2 Résultat : (en µg/g de selles) (prévoir 4 caractères, pas de décimale)

Deux dosages suivants :

21.2.1 et 21.3.1 Date du prélèvement : (année – mois - jour)

21.2.2 et 21.3.2 Résultat : (en µg/g de selles) (prévoir 4 caractères, pas de décimale)

S'il y a plus de 3 dosages au dossier sur la période de suivi de 2 ans, prendre note du plus bas résultat parmi les dosages additionnels :

21.4.1 Date du prélèvement : (année – mois - jour)

21.4.2 Résultat (en µg/g de selles) (prévoir 4 caractères, pas de décimale)

22 Dosage de la vitamine D (25-OH vitamine D)

Dosage demandé au moment du bilan initial :

22.1.1 Date du prélèvement : (année – mois - jour)

22.1.2 Résultat : exprimé en nmol/L (prévoir 5 caractères avec une décimale)

Deux dosages suivants :

22.2.1 et 22.3.1 Date du prélèvement : (année – mois - jour)

22.2.2 et 22.3.2 Résultat : exprimé en nmol/L (prévoir 5 caractères avec une décimale)

S'il y a plus de 3 dosages au dossier sur la période de suivi de 2 ans, prendre note du plus bas résultat parmi les dosages additionnels :

22.4.1 Date du prélèvement : (année – mois - jour)

22.4.2 Résultat : exprimé en nmol/L (prévoir 5 caractères avec une décimale)

23 Dosage de la vitamine E

Dosage demandé au moment du bilan initial :

23.1.1 Date du prélèvement : (année – mois - jour)

23.1.2 Résultat : exprimé en $\mu\text{mol/L}$ (prévoir 4 caractères avec une décimale)

Deux dosages suivants :

23.2.1 et 23.3.1 Date du prélèvement : (année – mois - jour)

23.2.2 et 23.3.2 Résultat : exprimé en $\mu\text{mol/L}$ (prévoir 4 caractères avec une décimale)

S'il y a plus de 3 dosages au dossier sur la période de suivi de 2 ans, prendre note du plus bas résultat parmi les dosages additionnels :

23.4.1 Date du prélèvement : (année – mois - jour)

23.4.2 Résultat : exprimé en $\mu\text{mol/L}$ (prévoir 4 caractères avec une décimale)

24 Bilirubine

Dosage demandé au moment du bilan initial :

24.1.1 Date du prélèvement : (année – mois - jour)

24.1.2 Résultat bilirubine directe (=conjugée) : exprimé en $\mu\text{mol/L}$ sans décimale (prévoir 3 caractères)

24.1.3 Résultat bilirubine totale : exprimé en $\mu\text{mol/L}$ sans décimale (prévoir 3 caractères)

Deux dosages suivants :

24.2.1 et 24.3.1 Date du prélèvement : (année – mois - jour)

24.2.2 et 24.3.2 Résultat bilirubine directe (=conjugée) : exprimé en $\mu\text{mol/L}$ sans décimale (prévoir 3 caractères)

24.2.3 et 24.3.3 Résultat bilirubine totale : exprimé en $\mu\text{mol/L}$ sans décimale (prévoir 3 caractères)

S'il y a plus de 3 dosages au dossier sur la période de suivi de 2 ans, prendre note du résultat le plus élevé parmi les dosages additionnels :

24.4.1 Date du prélèvement : (année – mois - jour)

24.4.2 Résultat bilirubine directe (=conjuguée) : exprimé en $\mu\text{mol/L}$ sans décimale) (prévoir 3 caractères)

24.4.3 Résultat bilirubine totale : exprimé en $\mu\text{mol/L}$ sans décimale (prévoir 3 caractères)

25 Alanine aminotransférase (ALT)

Dosage demandé au moment du bilan initial :

25.1.1 Date du prélèvement : (année – mois - jour)

25.1.2 Résultat : exprimé en UI/L sans décimale (prévoir 3 caractères)

Deux dosages suivants :

25.2.1 et 25.3.1 Date du prélèvement : (année – mois - jour)

25.2.2 et 25.3.2 Résultat : exprimé en UI/L sans décimale (prévoir 3 caractères)

S'il y a plus de 3 dosages au dossier sur la période de suivi de 2 ans, prendre note du résultat le plus élevé parmi les dosages additionnels :

25.4.1 Date du prélèvement : (année – mois - jour)

25.4.2 Résultat : exprimé en UI/L sans décimale (prévoir 3 caractères)

Microbiologie

Note : Tous les résultats de cultures spécifiques pour la FK (c.-à-d. avec recherche du *Pseudomonas aeruginosa*) sont d'intérêt,
- quel que soit le mode de prélèvement (culture de gorge, culture d'expectorations, lavage broncho-alvéolaire) et
- quel que soit le lieu de prélèvement (en consultation, à l'urgence, en hospitalisation).

26. Cultures bactériennes au niveau des voies respiratoires

Prélèvement au moment du bilan initial :

26.1.1 Date du prélèvement : (année – mois - jour)

26.1.2 Résultat de la culture :

0 = absence de germes – résultat normal

1 = présence de *Pseudomonas aeruginosa*

2 = présence de *Staphylococcus aureus*

3 = présence d'autres germes (pas de champ supplémentaire)

Prélèvements suivants : Ne tenir compte que d'un seul prélèvement par période d'un mois, pour un total de 24 prélèvements sur 2 ans :

26.2.1 à 26.24.1 Date du prélèvement : (année – mois - jour)

26.2.2 à 26.24.2 Résultat de la culture :

0 = absence de germes – résultat normal

1 = présence de *Pseudomonas aeruginosa*

2 = présence de *Staphylococcus aureus*

3 = présence d'autres germes (pas de champ supplémentaire)

Examens échographiques et épreuves fonctionnelles

27 Spirométrie (test ou épreuve de fonction pulmonaire)

Premier examen

27.1.1 Date de la spirométrie : (année – mois - jour)

27.1.2 Volume expiratoire maximal seconde (VEMS ou FEV1) : résultat exprimé en % de la valeur prédite pour l'âge (prévoir 2 caractères, pas de décimale)

27.1.3 VEMS (à noter si le % de la valeur prédite n'a pas été trouvée) : exprimé en Litres (prévoir 4 caractères au total dont 2 décimales)

Deuxième examen

27.2.1 Date de la spirométrie : (année – mois - jour)

27.2.2 VEMS : résultat exprimé en % de la valeur prédite pour l'âge (prévoir 2 caractères, pas de décimale)

27.2.3 VEMS (à noter si le % de la valeur prédite n'a pas été trouvée) : exprimé en Litres (prévoir 4 caractères au total dont 2 décimales)

Troisième examen

27.3.1 Date de la spirométrie : (année – mois - jour)

27.3.2 VEMS : résultat exprimé en % de la valeur prédite pour l'âge (prévoir 2 caractères, pas de décimale)

27.3.3 VEMS (à noter si le % de la valeur prédite n'a pas été trouvée) : exprimé en Litres (prévoir 4 caractères au total dont 2 décimales)

Examen additionnel : s'il y a plus de 3 examens au dossier sur la période de suivi de 2 ans, noter l'examen additionnel avec le moins bon résultat obtenu en ambulatoire, c.-à-d. avec la valeur la plus basse.

27.4.1 Date de la spirométrie : (année – mois - jour)

27.4.2 VEMS : résultat exprimé en % de la valeur prédite pour l'âge (prévoir 2 caractères, pas de décimale)

27.4.3 VEMS (à noter si le % de la valeur prédite n'a pas été trouvée) : exprimé en Litres (prévoir 4 caractères au total dont 2 décimales)

28 Échographie abdominale

Premier examen

28.1.1 Date de l'échographie : (année – mois - jour)

28.1.2 Résultats concernant l'examen du foie et des voies biliaires (3 réponses concomitantes maximum) :

0= foie normal (ou aspect normal du parenchyme hépatique)

1= anomalies de l'échogénicité du foie (hétérogénéité, hyperéchogénicité, aspect nodulaire, irrégularité des contours du foie...) OU évidence d'hypertension portale (circulation inversée dans la veine portale, circulation collatérale, ascite) OU cirrhose OU stéatose

2= hépatomégalie ou splénomégalie

3= anomalies de la vésicule ou des voies biliaires

4 = autre pathologie sans lien avec la FK

5 = incertitude quant au lien entre les observations rapportées et la FK

Second examen

28.2.1 Date de l'échographie : (année – mois - jour)

28.2.2 Résultats concernant l'examen du foie et des voies biliaires (3 réponses concomitantes maximum) :

- 0= foie normal (ou aspect normal du parenchyme hépatique)
- 1= anomalies de l'échogénicité du foie (hétérogénéité, hyperéchogénicité, aspect nodulaire, irrégularité des contours du foie ...) OU évidence d'hypertension portale (circulation inversée dans la veine portale, circulation collatérale, ascite) OU cirrhose OU stéatose
- 2= hépatomégalie ou splénomégalie
- 3= anomalies de la vésicule ou des voies biliaires
- 4 = autre pathologie sans lien avec la FK
- 5 = incertitude quant au lien entre les observations rapportées et la FK

Troisième examen

28.3.1 Date de l'échographie : (année – mois - jour)

28.3.2 Résultats concernant l'examen du foie et des voies biliaires (3 réponses concomitantes maximum) :

- 0= foie normal (ou aspect normal du parenchyme hépatique)
- 1= anomalies de l'échogénicité du foie (hétérogénéité, hyperéchogénicité, aspect nodulaire, irrégularité des contours du foie...) OU évidence d'hypertension portale (circulation inversée dans la veine portale, circulation collatérale, ascite) OU cirrhose OU stéatose
- 2= hépatomégalie ou splénomégalie
- 3= anomalies de la vésicule ou des voies biliaires
- 4 = autre pathologie sans lien avec la FK
- 5 = incertitude quant au lien entre les observations rapportées et la FK

Prise en charge

29 Enzymes pancréatiques :

Prescription initiale

29.1.1 Date initiation du traitement : (année – mois - jour)

29.1.2 Médicament prescrit :

- 1 = lipase (ou PANCRÉLIPASE)(nom commercial non précisé)
- 2 = Cotazym
- 3 = Cotazyme ESC 4
- 4 = Cotazym ECS 8
- 5 = Cotazym ECS 20
- 6 = Pancrease
- 7 = Pancrease MT 4
- 8 = Pancrease MT 10
- 9 = Pancrease MT 16
- 10 = Ultrase
- 11 = Ultrase MT 12
- 12 = Ultrase MT 20
- 13 = Creon 5
- 14 = Creon 6

- 15 = Creon 10
- 16 = Creon 20
- 17 = Creon 25
- 18 = Viokase
- 19 = Viokase 8
- 20 = Viokase 16

29.1.3 Dose initiale : (prévoir 8 caractères dont une décimale)

29.1.4 Modalité de prescription (Dose prescrite en) :

- 1 = unités de lipase/kg/repas
- 2 = unités de lipase/repas
- 3 = unités de lipase/kg/jour
- 4 = unités de lipase/jour
- 5 = nombre de comprimés ou capsules entériques/kg/repas
- 6 = nombre de comprimés ou capsules entériques/repas
- 7 = nombre de comprimés ou capsules entériques/kg/jour
- 8 = nombre de comprimés ou capsules entériques/jour

Prescription d'enzymes pancréatiques notées lors du suivi : maximum tous les 3 mois environ (au total 8 mesures supplémentaires)

*Numérotation :

- 29.2.1 à 29.9.1 Date : (année – mois - jour)
- 29.2.2 à 29.9.2 Médicament prescrit : *voir liste ci-dessus*
- 29.2.3 à 29.9.3 Dose : (prévoir 8 caractères dont une décimale)
- 29.2.4 à 29.9.4 Modalité de prescription (Dose prescrite en) : *voir liste ci-dessus*

30 Vitamine D :

30.1 Date d'initiation du traitement : (année – mois - jour)

30.2 Prescription de :

- 0 = Pas de prescription de vitamine D notée au dossier
- 1 = VITAMINE D seule (marques de commerce : *Euro D 400 ou 800, Jamp-Vitamine D, Opus D (400, 800 ou 1000), Vitamine D (-, 400, 800 ou 1000 UI), D-Gel-1000, Euro-D 1000, M-D 400 ou 1000, Pharma-D 400 ou 1000 IU, Riva-D (- ou 1000), Odan-D, D3-DOL, Ddrops pour bébé, D-VI-SOL, PediaVIT D, Calciférol, One-Alpha, Rocaltrol, D-Tabs, Euro D 10 000, Jamp-Vitamine D, Vitamine D 10 000, D-Forte, Osto-D2, D2-Dol, Erdol*)
- 2 = MULTIVITAMINES (marques de commerce des vitamines remboursées comme médicaments d'exception pour les personnes souffrant de fibrose kystique : *Pediavit ou Pediavit NP, Tri-Vi-Sol, Jamp-Vitamines A-D-C*)
- 3 = VITAMINE D avec CALCIUM (voir marques de commerce dans encadré)

Biocal-D, Biocal-D Forte, Cal-500-D, Calcia 400, Calcia Duo, Calcia Plus, Calcite D 500, Calcite 500 + D (400, 800 ou 1000), Calcium 500 + D 400, Calcium D 500, Calcium et Vitamine D 125, Calcium/Vit D, Cal-D 400, Calodan D-400, Carbocal D (400 ou 1000), Cal-Os D, Cal-Os D 1000, Ci-Cal D (200 ou 400), D-Cal, Euro-Cal-D, Jamp-Calcium+Vitamine D (125, 400, 500 ou 1000 UI), Jamp-Calcium Citrate et Vitamine D (200, 500 ou 1000UI), Jamp Calci-Os, J-Cal-D 400, LiquiCal-D, LiquiCal D 400, Liqui-Jamp Fort, Liqui-Jamp Plus, MCal Citrate liquide D1000, MCal D (400, 800 ou 1000), MCal Solution D400, Néo-Cal -D 500, Neo-Cal-D Forte, Nu-Cal D, Nu-Cal D (400, 800 ou 1000), O-Calcium

500 mg avec Vitamine D, Opus Cal D (400 ou 1000), Pharma-Cal D (200 ou 400 UI), phl-Calcium 500 + D (125, 200 ou 400 IU), pms-Calcium 500 + D 125 UI, Pro-Cal-D 400, Px-Calcium 500 mg + D (400 ou 1000 UI), ratio-Calcium Vit D, Sandoz Calcium 500 mg +D 400 UI, SoluCAL D, SoluCAL D Fort, U-Cal D800, Vida_Cal D Régulier, Vida_Cal D Fort

31 Solutions pour inhalation :

31.1 Date d'initiation du traitement : (année – mois - jour)

31.2 Prescription de :

0 = Pas d'ajout des solutions ci-dessous noté au dossier

1 = Salin hypertonique 3 % ou 7 % (marques de commerce : *Hyper-Sal 7 %*, *Nebusal 7 %*)

2= DORNASE ALFA (marques de commerce : *Pulmozyme*)

32 Azithromycine :

32.1 Date d'initiation du traitement : (année – mois - jour)

32.2 Prescription de :

0 = Pas d'ajout d'Azithromycine noté au dossier

1 = AZITHROMYCINE (marques de commerce : *Azithromycin (peut être précédé de : ACT, Apo-, GD-, Mylan-, Novo-, phl-, Pro-,ratio-,Riva-,pms-)* ou *Zithromax*)

33 Corticostéroïdes inhalés :

33.1 Date d'initiation du traitement : (année – mois - jour)

33.2 Prescription de :

0 = Pas d'ajout de corticoïdes inhalés noté au dossier

1 = CORTICOSTÉROÏDES inhalés (marques de commerce : *Qvar*, *Pulmicort Turbuhaler*, (*Pulmicort nebuamp*), *Alvesco*, *Flovent HFA*, *Flovent Diskus*, *Asmanex Twisthaler*, *Advair (125 ou 250) ou Advair Diskus (100, 250 ou 500)*, *Symbicort Turbuhaler (100 ou 200)*, *Zenhale*)

34 Ursodiol

34.1 Date d'initiation du traitement : (année – mois - jour)

34.2 Prescription de :

0 = Pas d'ajout d'ursodiol noté au dossier

1 = URSODIOL (marques de commerce : *Urso*, *Urso DS* ou *pms-Ursodiol*)

Hospitalisations et antibiothérapie i.v. au cours de la période de 2 ans de suivi

35 Première hospitalisation :

35.1.1 Date du début de l'hospitalisation : (année – mois - jour)

35.1.2 Durée de l'hospitalisation : en nombre de jours (prévoir 3 caractères, pas de décimale)

35.1.3 Raison de l'hospitalisation : (*3 réponses concomitantes maximum*) :

0= bilan diagnostique pour FK (ou suspicion de FK)

1= exacerbation respiratoire (OU exacerbation pulmonaire, surinfection respiratoire, surinfection pulmonaire, surinfection bronchique, pneumonie, bronchopneumonie, infection des voies respiratoires inférieures...)

2= problème staturo-pondéral (OU retard staturo-pondéral, stagnation staturo-pondérale, *failure to thrive*, retard de croissance, prise de poids inadéquate ou insuffisante, problèmes de croissance liés à une malabsorption intestinale)

3= problème hépatique (stéatose, cirrhose, cholestase, cholélithiase, cholécystite)

4= obstruction intestinale (distale)

5= incertitude quant au lien avec la FK

6= aucun lien avec FK

35.1.4 Où a eu lieu cette hospitalisation ?

Dans le centre hospitalier où est situé la clinique de FK qui assure le suivi = 1

Dans un autre centre hospitalier comptant une clinique spécialisée en FK = 2 (*voir liste Q1*)

Ailleurs = 3

35.1.5 A-t-on administré des antibiotiques **par voie intraveineuse** au cours de cette hospitalisation ?

Oui = 1 (administration **i.v.** d'un des médicaments de la liste dans l'encadré ci-dessous)

Non = 2 (pas de trace au dossier de l'administration de ces médicaments par voie i.v.)

Incertain = 3 (incertitude concernant la prescription par voie intraveineuse ou la nature des médicaments administrés)

AMIKACINE : Amikacine Amikin

STREPTOMYCINE : Streptomycine

TOBRAMYCINE : Tobramycin (-, Injection), Jamp-Tobramycin

CÉFAZOLINE : Céfazoline (-, pour injection)

CÉFÉPIME : Céfépime pour injection, Maxipime

CÉFOTAXIME : Céfotaxime sodique pour injection, Claforan

CEFTAZIDIME : Ceftazidime pour injection, Fortaz

CEFTIZOXIME : Cefizox

CEFTRIAXONE : Ceftriaxone (sodique) pour injection, Rocephin

CÉFUROXIME : Céfuroxime pour injection, Zinacef

CÉFOXITINE : Céfoxitine pour injection

ERTAPÉNEM : Invanz

IMIPÉNEM/ CILASTATINE : Primaxin

MEROPENEM : Meropenem, Méropénem pour injection, Merrem

CHLORAMPHÉNICOL : Chloromycetin

AZITHROMYCINE : Azithromycine pour injection, Zithromax

AMPICILLINE : Ampicilline (Sodique), Ampicillin pour Injection

CLOXACILLINE : Cloxacillin (Sodique), Cloxacilline pour injection

PÉNICILLINE G Crystapen, Pénicilline G, Pénicilline G sodique pour Injection

PIPÉRACILLINE : Pipéracilline

PIPÉRACILLINE / TAZOBACTAM : Pipéracilline et Tazobactam (-, pour injection),

Piperacilline sodique/Tazobactam sodique, Tazocin

TRIMÉTHOPRIME/ SULFAMÉTHOXAZOLE : Septra

CLINDAMYCINE : Clindamycine, Dalacin C

COLISTIMÉTHATE : Colistimethate (-, pour injection), Coly-Mycin M Parentéral

LINCOMYCINE : Lincocin

VANCOMYCINE : Chlorhydrate de Vancomycine (-, pour injection), Jamp-Vancomycin,

pms-Vancomycin, Val-Vancomycin, Vancomycin (-, Hydrochloride for Injection)

MÉTRONIDAZOLE : Métronidazole

LINEZOLIDE : Zyvoxam

TIGÉCYCLINE : Tigecycline, Tygacil

TICARCILLINE DISODIQUE/ CLAVULANATE DE POTASSIUM : Timentin

GENTAMICINE (SULFATE DE) : Gentamicine

35.1.6 Pendant combien de temps, les instructions thérapeutiques consignées à la sortie de l'hôpital prévoient-elles la poursuite de l'antibiothérapie **par voie intraveineuse** à domicile ou en centre de jour ?

Nombre de jours (prévoir 2 caractères)

Deuxième à 24^e hospitalisations :

35.2.1 à 35.24.1 Date du début de l'hospitalisation : (année – mois - jour)

35.2.2 à 35.24.2 Durée de l'hospitalisation : en nombre de jours (prévoir 3 caractères, pas de décimale)

35.2.3 à 35.24.3 Raison de l'hospitalisation (3 réponses concomitantes maximum) : voir liste ci-dessus

35.2.4 à 35.24.4 Où a eu lieu cette hospitalisation ?

Dans le centre hospitalier où est situé la clinique de FK qui assure le suivi = 1

Dans un autre centre hospitalier comptant une clinique spécialisée en FK = 2

Ailleurs = 3

35.2.5 à 35.24.5 A-t-on administré des antibiotiques **par voie intraveineuse** au cours de cette hospitalisation ?

Oui = 1

Non = 2

Incertain = 3

35.2.6 à 35.24.6 Pendant combien de temps, les instructions thérapeutiques consignées à la sortie de l'hôpital prévoient-elles la poursuite de l'antibiothérapie **par voie intraveineuse** à domicile ou en centre de jour ? Nombre de jours (prévoir 2 caractères)

36 Hospitalisations additionnelles :

S'il y a plus de 24 hospitalisations au dossier sur la période de suivi de 2 ans, notez :

36.1 Le nombre d'hospitalisations additionnelles : (prévoir 2 caractères)

36.2 Le nombre total de jours d'hospitalisation additionnels : (prévoir 3 caractères)

37 Antibiothérapie **par voie intraveineuse** en ambulatoire

37.1 Date de début d'une nouvelle cure d'antibiothérapie en ambulatoire : (année – mois - jour)

*Numérotation pour les réponses subséquentes : 37.2 à 37.24 (année – mois - jour) (prévoir 24 possibilités au total)

Complications et comorbidités

38. Est-ce qu'un diagnostic de diabète figure au dossier ?

Pas de mention de diabète au dossier = 0

Présence d'un diabète dès la première consultation = 1

Mention de diabète au cours ou à la fin de la période de suivi = 2

39. Est-ce qu'une autre condition chronique est mentionnée dans le dossier de la clinique ou dans un des résumés d'hospitalisation ?

Pas de mention de comorbidité au dossier = 0 => PAQ Q40

Présence d'une autre pathologie = 1 => PAQ Q39.1

39.1 : Si oui, précisez laquelle : (champ texte)

Résumé des caractéristiques principales et classifications consignées au dossier

40. Est-ce que le Génotype est classé sévère ?

Aucune mutation de classe I, II ou III identifiée = 0

1 mutation identifiée de classe I, II ou III = 1

2 mutations identifiées de classe I, II ou III = 2

Aucune information à ce sujet notée au dossier = 3

41. Est-ce qu'il y a une insuffisance pancréatique ?

Pas d'insuffisance pancréatique notée au dossier = 0

Insuffisance pancréatique notée au dossier = 1

Pas d'information claire trouvée à ce sujet = 2

42. De quel type de fibrose kystique le patient est-il atteint ?

FK classique = 1

FK atypique ou Variante du gène CFTR = 2

Pas d'information notée au dossier ou en attente de résultats = 3

Annexe 2

Classification des mutations

Tableau 1A Classification des mutations répertoriées dans la population à l'étude selon les connaissances actuelles sur leurs conséquences cliniques potentielles

Classification des mutations	Ancienne nomenclature	Nomenclature basée sur la structure de la protéine	Nouvelle nomenclature basée sur la séquence des nucléotides
Mutations causales (CF-C)	F508del	p.Phe508del	c.1521_1523delCTT
	621+1G->T		c.489+1G>T
	A455E	p.Ala455Glu	c.1364C>A
	711+1G->T		c.579+1G>T
	Y1092X	p.Tyr1092X	c.3276C>A ou c.3276C>G
	I507del	p.Ile507del	c.1519_1521delATC
	L206W	p.Leu206Trp	c.617T>G
	R553X	p.Arg553X	c.1657C>T
	R334W	p.Arg334Trp	c.1000C>T
	G542X	p.Gly542X	c.1624G>T
	G85E	p.Gly85Glu	c.254G>A
	N1303K	p.Asn1303Lys	c.3909C>G
	W1282X	p.Trp1282X	c.3846G>A
	R347P	p.Arg347Pro	c.1040G>C
	S489X	p.Ser489X	c.1466C>A
	Q1313X	p.Gln1313X	c.3937C>T
	R1158X	p.Arg1158X	c.3472C>T
	E585X	p.Glu585X	c.1753G>T
	M1V	p.Met1Val	c.1A>G
	Y913X	p.Tyr913X	c.2739T>A
	3120+1G>A		c.2988+1G>A
	711+3A->G		c.579+3A>G
	3272-26A->G		c.3140-26A>G
	3849+10kbC->T		c.3717+12191C>T
	991del5	p.Asn287LysfsX19	c.859_863delAACTT
	G194X	p.Gly194Stop	c.580G>T
Mutations non causales (non CF-C)	F508C	p.Phe508Cys	c.1523T>G
		p.[D443Y;G576A;R668C]	
	S1235R	p.Ser1235Arg	c.3705T>G
Mutations à conséquences cliniques variables (VCC)	Intron 8-7T (ou 7T/7T)		c.1210-12[7]
	R117H;7T	p.[Arg117His;No protein name]	c.[350G>A;1210-12[7]]
	Intron 8-5T (ou 5T)		c.1210-12[5]
5T;TG12		c.[1210-12[5]];[1210-34TG[12]]	

Tableau 1A Classification des mutations répertoriées dans la population à l'étude selon les connaissances actuelles sur leurs conséquences cliniques potentielles (suite)

Classification des mutations	Ancienne nomenclature	Nomenclature basée sur la structure de la protéine	Nouvelle nomenclature basée sur la séquence des nucléotides
Mutations de pathogénicité inconnue	3199del6	p.Ile1023_Val1024del	c.3067_3072delATAGTG
			c.1820_1903del
			c.1210-1G>A
	Intron 8-9T (ou 7T/9T)		

Annexe 3

**Compléments d'information concernant l'errance
diagnostique pour les groupes d'enfants
avec FK classique et CFTR-RD**

Figure 1A Âge à la prise en charge spécialisée pour les enfants avec FK classique (n = 142)

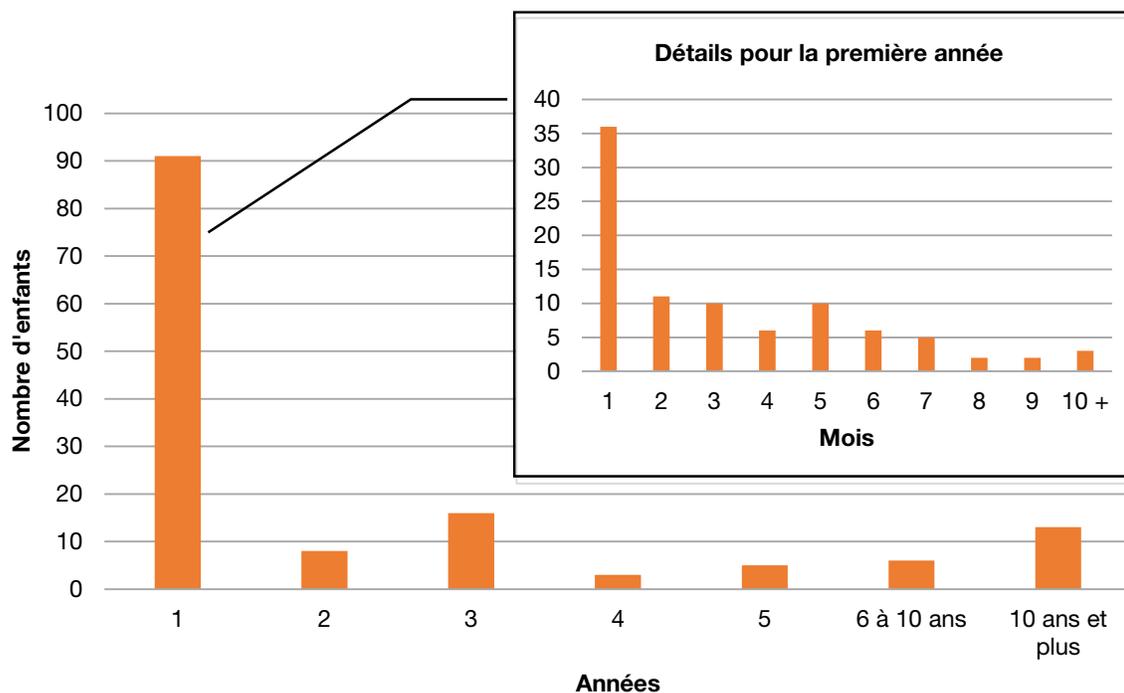


Figure 2A Âge à la prise en charge spécialisée pour les enfants du groupe CFTR-RD (n = 15)

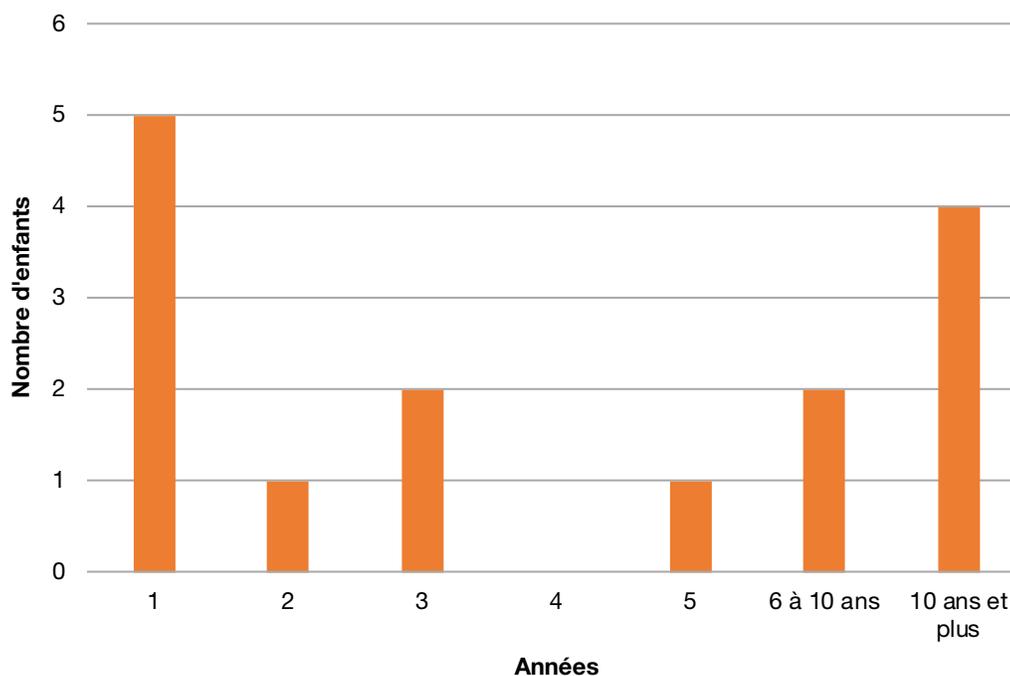


Tableau 2A Âge au diagnostic et à la prise en charge spécialisée pour les enfants avec FK classique

	N	Moyenne (jours)	Médiane (jours)	5^e percentile (jours)	95^e percentile (jours)
Âge à la prise en charge spécialisée	142	815,7	145,5	0	4 292
Âge au 1^{er} TS positif ou intermédiaire	130	862,0	171,0	18	4 859
Différence entre l'âge à la prise en charge et l'âge au diagnostic	130	22,0	1,0	-54	35

Tableau 3A Âge au diagnostic et à la prise en charge spécialisée pour les enfants avec CFTR-RD

	N	Moyenne (jours)	Médiane (jours)	5^e percentile (jours)	95^e percentile (jours)
Âge à la prise en charge spécialisée	15	1 989,8	871,0	32	6 067
Âge au 1^{er} TS positif ou intermédiaire	15	1 777,8	819,0	33	6 032
Différence entre l'âge à la prise en charge et l'âge au diagnostic	15	212,0	14,0	-85	1 906

Tableau 4A Délai diagnostique pour les enfants avec FK classique

	N	Moyenne (jours)	Médiane (jours)	5^e percentile (jours)	95^e percentile (jours)
Différence entre l'âge à la prise en charge et à l'apparition premiers symptômes	141	520,3	88,0	-6	3 489
Différence entre l'âge du premier TS positif et l'âge d'apparition premiers symptômes	129	543,9	111,0	0	3 699

Tableau 5A Délai diagnostique pour les enfants avec CFTR-RD

	N	Moyenne (jours)	Médiane (jours)	5^e percentile (jours)	95^e percentile (jours)
Différence entre l'âge à la prise en charge et à l'apparition premiers symptômes	14	1 204,3	691,0	-318	5 185
Différence entre l'âge du premier TS positif et l'âge d'apparition premiers symptômes	14	9 83,6	639,0	-233	3 988

Annexe 4

Compléments d'information concernant l'état clinique lors du bilan initial

Paramètres staturo-pondéraux lors du bilan initial pour les groupes d'enfants avec FK classique et avec CFTR-RD

Tableau 6A Paramètres staturo-pondéraux lors du bilan initial

		Moyenne	Médiane	5 ^e percentile	95 ^e percentile
FK classique (n = 138)	Z-score de poids	-1,46	-1,37	-4,09	0,51
	Z-score de taille	-1,26	-1,26	-3,92	1,43
	Z-score pour l'IMC	-1,06	-0,96	-4,14	1,33
CFTR-RD (n = 13)	Z-score de poids	-0,91	-0,89	-3,03	1,21
	Z-score de taille	-0,92	-1,03	-2,71	1,20
	Z-score pour l'IMC	-0,55	-0,39	-2,27	1,70

Analyse de sensibilité relative aux paramètres staturo-pondéraux

Tableau 7A Paramètres staturo-pondéraux lors du bilan initial, après exclusion des prématurés de petit poids de naissance

		Moyenne	Médiane	5 ^e percentile	95 ^e percentile
FK classique sans signes d'appel précoces (n = 98)	Z-scores de poids	-1,51	-1,47	-4,05	0,33
	Z-scores de taille	-1,35	-1,26	-3,84	0,85
	Z-scores pour l'IMC	-1,03	-0,87	-4,30	1,23
FK classique (n = 133)	Z-scores de poids	-1,35	-1,32	-3,89	0,51
	Z-scores de taille	-1,17	-1,15	-3,46	1,43
	Z-scores pour l'IMC	-0,95	-0,87	-3,90	1,33
CFTR-RD (n = 7)	Z-scores de poids	-0,24	-0,55	-1,07	1,21
	Z-scores de taille	-0,37	-0,56	-2,02	1,20
	Z-scores pour l'IMC	-0,03	0,10	-1,34	1,70

Tableau 8A Retard staturo-pondéral après deux ans de suivi, avant et après exclusion des enfants prématurés de petit poids de naissance

	Analyse de base			Après exclusion des prématurés		
	FK classique	CFTR_RD	FK classique sans signes d'appel précoces	FK classique	CFTR_RD	FK classique sans signes d'appel précoces
n	138	13	100	133	7	98
Taille z-score < -2	26,8 %	23,1 %	29,0 %	24,8 %	14,3 %	28,6 %
Poids z-score < -2	30,4 %	23,1 %	33,0 %	27,8 %	0,0 %	31,6 %
IMC z-score < -2	26,8 %	23,1 %	26,0 %	24,1 %	0,0 %	24,5 %

Figure 3A Distribution des paramètres staturo-pondéraux lors du bilan initial pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, après exclusion des prématurés de petit poids de naissance

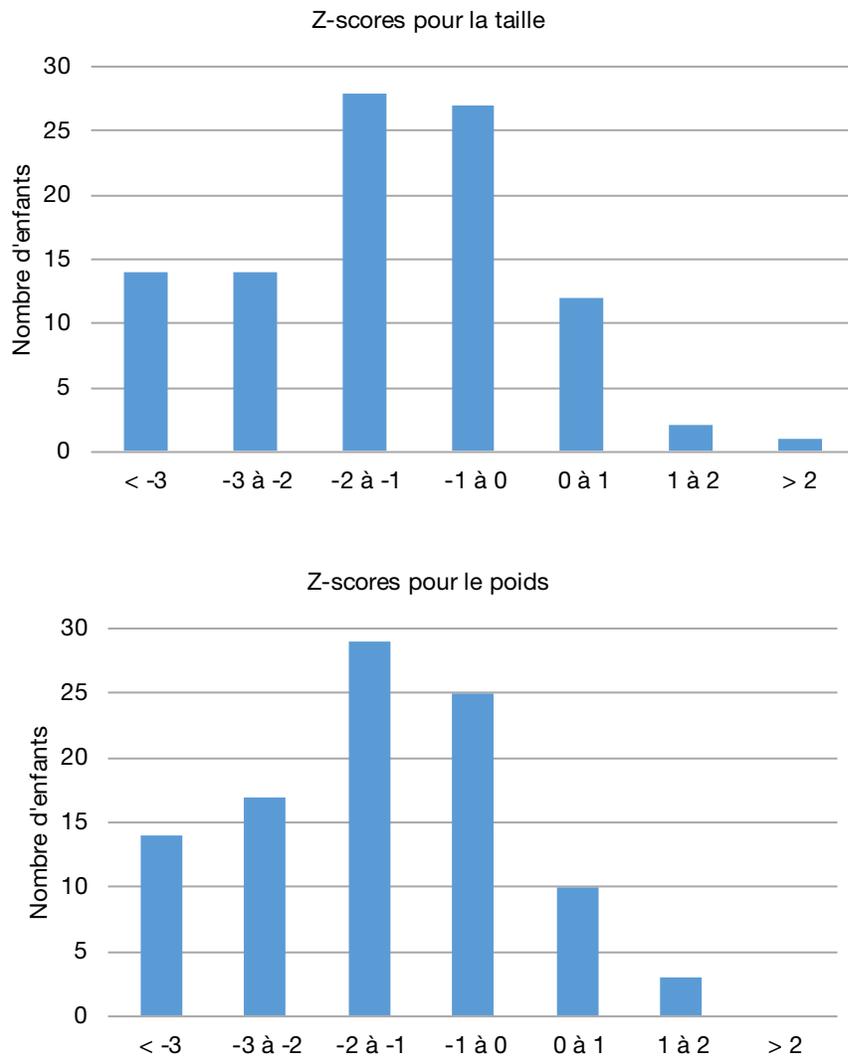
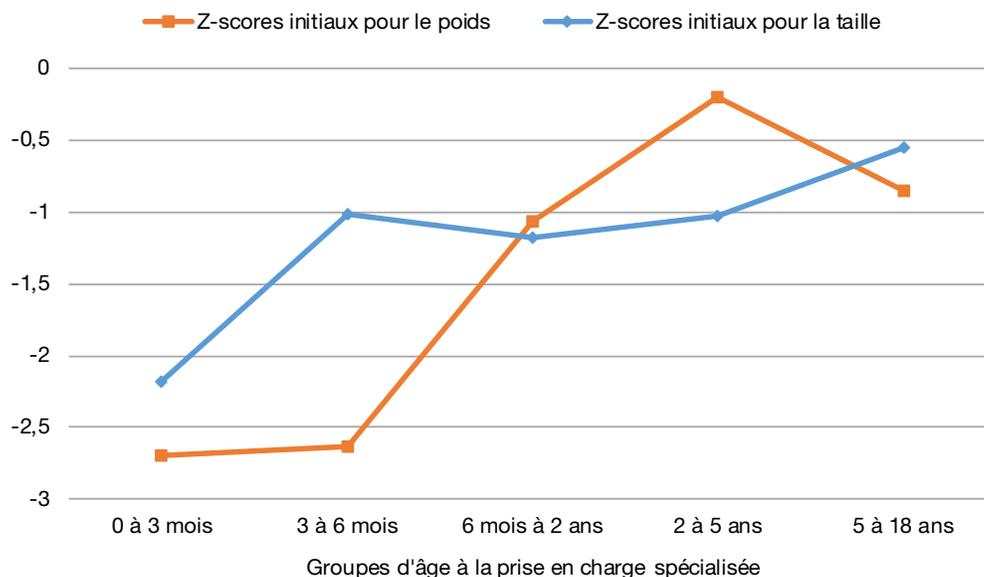


Figure 4A Médianes des z-scores de poids et de taille obtenues lors du bilan initial pour chaque groupe d'âge à la prise en charge des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, après exclusion des prématurés de petit poids de naissance (n = 98)



Analyses multivariées

Tableau 9A Analyses multivariées réalisées pour le groupe avec FK classique sans signes d'appel précoces lors du bilan initial explorant l'effet de l'âge à la prise en charge et du génotype sur l'existence d'un retard pondéral (n = 100)

Variables indépendantes	Variables dépendantes	
	Z-scores de taille (< -2 versus ≥ -2)	Z-scores de poids (< -2 versus ≥ -2)
	RC (p)	RC (p)
Âge à la prise en charge (> 6 mois versus < 6 mois)	0,13 (0,0016)	0,09 (0,0004)
Homozygotie F508del versus autre génotype	0,82 (0,7580)	4,09 (0,0694)
Interaction Âge - Génotype	(NS)	(NS)
Chi- carré ² pour l'ensemble du modèle	16,59 (p = 0,0009)	39,76 (p < 0,0001)

¹ NS : non statistiquement significatif (valeur p > 0,05).

² À 3 degrés de liberté.

Tableau 10A Retard statural lors du bilan initial selon le statut pancréatique pour le groupe avec FK classique

	Insuffisance pancréatique	Suffisance pancréatique	Total
Z-scores de taille \geq -2	84 (70,0 %)	17 (94,4 %)	101
Z-scores de taille $<$ -2	36 (30,0 %)	1 (5,6 %)	37
Total	120	18	138

Tableau 11A Retard pondéral lors du bilan initial selon le génotype pour le groupe avec FK classique

	Homozygote F508del	Autres génotypes	Total
Z-scores de poids \geq -2	32 (60,4 %)	64 (75,3 %)	96
Z-scores de poids $<$ -2	21 (39,6 %)	21 (24,7 %)	42
Total	53	85	138

Tableau 12A Analyses multivariées réalisées pour le groupe avec FK classique explorant l'effet du sexe, de la prématurité, de l'âge à la prise en charge et du statut pancréatique ou du génotype sur l'existence d'un retard statural ou pondéral lors du bilan initial (n = 138)

Variables indépendantes	Variables dépendantes			
	Z-scores de taille (< -2 versus ≥ -2)	Z-scores de poids (< -2 versus ≥ -2)	Z-scores de taille (< -2 versus ≥ -2)	Z-scores de poids (< -2 versus ≥ -2)
	RC (p)	RC (p)	RC (p)	RC (p)
Sexe	(NS)	(NS)	(NS)	(NS)
Prématurité	(NS)	4,89 (0,0037)	(NS)	4,77 (0,0043)
Âge à la prise en charge (> 6 mois versus < 6 mois)	0,39 (0,0460)	0,18 (0,0010)	0,32 (0,0121)	0,20 (0,0010)
Insuffisance versus suffisance pancréatique	(NS)	(NS)	—	
Homozygotie F508del versus autre génotype	—	—	(NS)	(NS)
Chi- carré* pour l'ensemble du modèle	16,26 (p = 0,0027)	30,54 (p < 0,0001)	14,49 (p = 0,0059)	32,14 (p < 0,0001)

NS : non statistiquement significatif (valeur p > 0,05).

* À 4 degrés de liberté.

Annexe 5

Compléments d'information concernant l'évolution de l'état clinique

Paramètres staturo-pondéraux après 2 ans de suivi pour les groupes d'enfants avec FK classique et avec CFTR-RD

Tableau 13A Paramètres staturo-pondéraux après deux ans de suivi

		Moyenne	Médiane	5 ^e percentile	95 ^e percentile
FK classique (n = 140)	Z-score de poids	-0,21	-0,26	-1,53	1,31
	Z-score de taille	-0,80	-0,84	-2,38	0,94
	Z-score pour l'IMC	0,42	0,45	-1,03	1,94
CFTR-RD (n = 14)	Z-score de poids	0,08	0,03	-2,07	1,21
	Z-score de taille	-0,51	-0,70	-2,72	1,26
	Z-score pour l'IMC	0,31	0,09	-1,16	1,88

Analyse de sensibilité relative aux paramètres staturo-pondéraux

Tableau 14A Paramètres staturo-pondéraux après deux ans de suivi, après exclusion des prématurés de petit poids de naissance

		Moyenne	Médiane	5 ^e percentile	95 ^e percentile
FK classique sans signes d'appel précoces (n = 100)	Z-scores de poids	-0,23	-0,26	-1,65	1,19
	Z-scores de taille	-0,71	-0,80	-2,38	0,85
	Z-scores pour l'IMC	0,31	0,28	-1,07	1,94
FK classique (n = 135)	Z-scores de poids	-0,16	-0,23	-1,52	1,38
	Z-scores de taille	-0,75	-0,83	-2,32	0,99
	Z-scores pour l'IMC	0,44	0,49	-0,98	1,94
CFTR-RD (n = 8)	Z-scores de poids	0,50	0,59	-0,55	1,21
	Z-scores de taille	-0,24	-0,38	-1,22	1,01
	Z-scores pour l'IMC	0,48	0,67	-0,85	1,56

Tableau 15A Retard staturo-pondéral après deux ans de suivi, avant et après exclusion des enfants prématurés de petit poids de naissance

	Analyse de base			Après exclusion des prématurés		
	FK classique	CFTR_RD	FK classique sans signes d'appel précoces	FK classique	CFTR_RD	FK classique sans signes d'appel précoces
n	140	14	102	135	8	100
Taille z-score < -2	10,0 %	7,1 %	9,8 %	8,9 %	0,0 %	8,0 %
Poids z-score < -2	2,1 %	7,1 %	2,9 %	1,5 %	0,0 %	2,0 %
IMC z-score < -2	0,7 %	0,0 %	1,0 %	0,7 %	0,0 %	1,0 %

Figure 5A Distribution des paramètres staturo-pondéraux après deux ans de suivi pour les enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, après exclusion des prématurés de petit poids de naissance (n = 100)

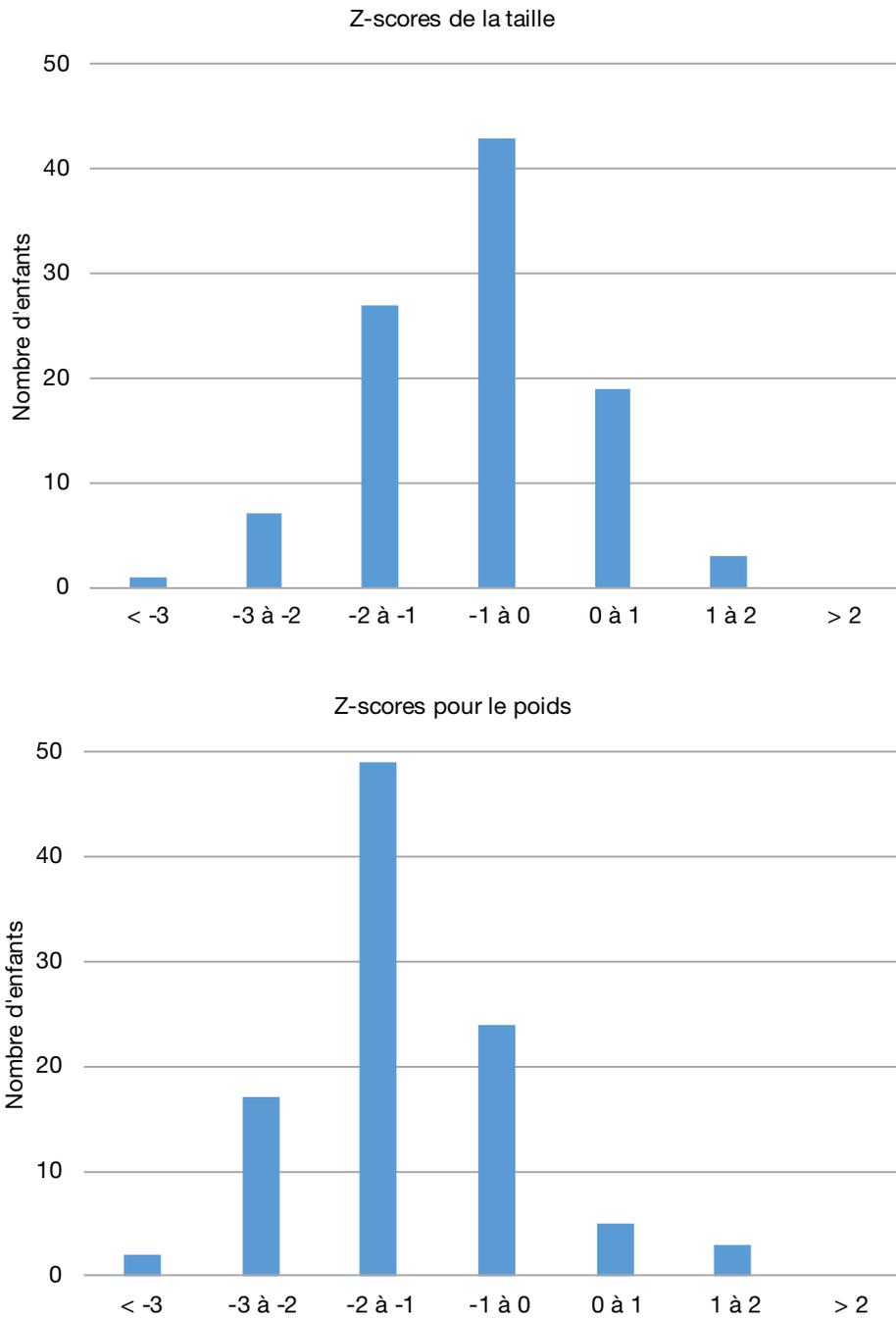


Figure 6A Médianes des z-scores de poids et de taille obtenues après deux ans de suivi pour chaque groupe d'âge à la prise en charge des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces, après exclusion des prématurés de petit poids de naissance (n = 100)

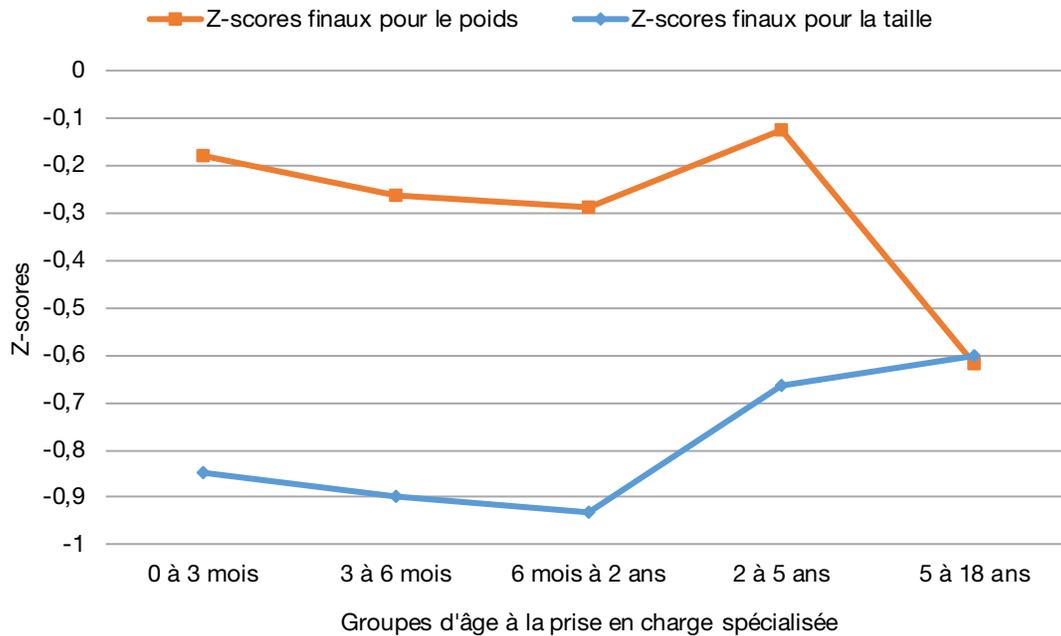
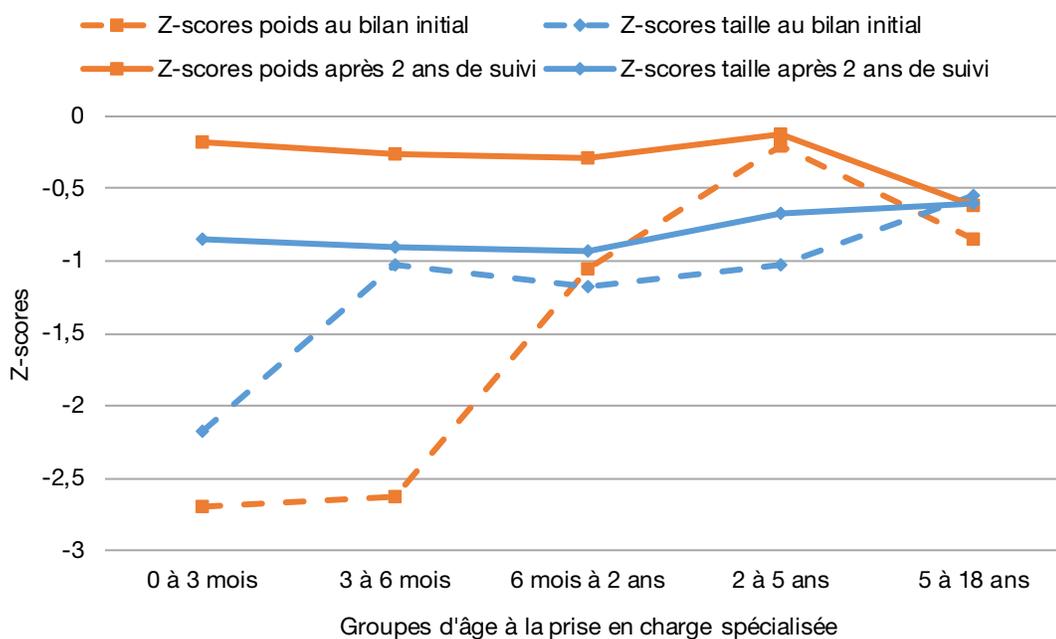


Figure 7A Médiannes des z-scores de poids et de taille obtenues pour chaque groupe d'âge à la prise en charge lors du bilan initial (n = 98) et après 2 ans de suivi (n = 100), après exclusion des enfants prématurés et de petit poids de naissance



Évolution des paramètres staturo-pondéraux

Tableau 16A Différences de z-scores de poids, taille et IMC entre la fin du suivi et le bilan initial pour les enfants avec FK classique et avec CFTR-RD

	FK classique (n = 141)		CFTR-RD (n = 14)	
	Moyennes (IC à 95 %)	T test ¹ (valeur p)	Moyennes (IC à 95 %)	T test ² (valeur p)
Taille	0,46 (0,25 à 0,67)	4,31 (p < 0,0001)	0,35 (-0,28 à 0,97)	1,20 (p = 0,2510)
Poids	1,24 (1,01 à 1,47)	10,71 (p < 0,0001)	1,04 (0,53 à 1,56)	4,37 (p = 0,0008)
IMC	1,47 (1,19 à 1,75)	10,32 (p < 0,0001)	1,04 (0,44 à 1,63)	3,78 (p = 0,0023)

¹ À 139 degrés de liberté.

² À 13 degrés de liberté.

Annexe 6

Complément de la figure 24

Tableau 17A Médiante des z-scores (taille et poids), lors du bilan initial et après 2 ans de suivi, pour les enfants avec une FK classique sans signes d'appel précoces (n = 102)

	0 à 3 mois n = 18		3 à 6 mois n = 21		6 mois à 2 ans n = 20		2 à 5 ans n = 24		5 à 18 ans n = 19	
	Bilan	Suivi	Bilan	Suivi	Bilan	Suivi	Bilan	Suivi	Bilan	Suivi
Taille	-2,2	-0,9	-2,1	-1,0	-1,2	-1,0	-1,0	-0,7	-0,6	-0,6
Poids	-2,8	-0,2	-2,6	-0,3	-1,1	-0,3	-0,2	-0,1	-0,9	-0,6

Tableau 18A Médiante des z-scores pour la taille, lors du bilan initial et après 2 ans de suivi, pour les enfants avec une FK classique sans signes d'appel précoces avec retard au bilan initial (z-score < -2) (n = 30)

	0 à 3 mois n = 10		3 à 6 mois n = 11		6 mois à 2 ans n = 4		2 à 18 ans n = 5	
	Bilan	Suivi	Bilan	Suivi	Bilan	Suivi	Bilan	Suivi
Taille	-2,9	-0,9	-3,8	-1,1	-2,7	-0,6	-3,0	-1,5

Tableau 19A Médiante des z-scores pour le poids, lors du bilan initial et après 2 ans de suivi, pour les enfants avec une FK classique sans signes d'appel précoces avec retard au bilan initial (z-score < -2) (n = 34)

	0 à 3 mois n = 13		3 à 6 mois n = 14		6 mois à 2 ans n = 4		2 à 18 ans n = 3	
	Bilan	Suivi	Bilan	Suivi	Bilan	Suivi	Bilan	Suivi
Poids	-2,9	-0,5	-3,2	-0,5	-3,1	-0,4	-2,7	-2,0

Annexe 7

Compléments d'information concernant l'utilisation des services

Tableau 20A Taux annuels d'hospitalisation pour 1000 enfants d'âge comparable

Groupe d'âge	Cohorte issue de la population générale appariée pour l'âge et l'année	Population des enfants avec FK classique	Rapport des taux (IC à 95 %)
0 à 3 mois	104,76	1 321,43	12,6 (10,7 – 14,8)
3 à 6 mois	88,86	1 159,09	13,0 (9,9 – 17,2)
6 mois à 2 ans	67,37	925,00	13,7 (9,9 – 19,0)
2 à 5 ans	33,85	666,67	19,7 (13,9 – 27,9)
5 à 18 ans	21,14	1 078,95	51,0 (37,5 – 69,5)
Tous	74,20	1 095,74	14,8 (13,2 – 16,5)

Tableau 21A Moyennes et nombres médians de jours d'hospitalisation par séjour hospitalier pour des enfants d'âge comparable

Groupe d'âge	Cohorte issue de la population générale appariée pour l'âge et l'année		Population des enfants avec FK classique		Rapport des médianes
	Moyennes	Médianes	Moyennes	Médianes	
0 à 3 mois	3,9	3,0	12,0	5,0	1,7
3 à 6 mois	3,4	3,0	8,6	4,0	1,3
6 mois à 2 ans	3,4	3,0	6,1	4,0	1,3
2 à 5 ans	3,6	2,0	7,9	5,0	2,5
5 à 18 ans	6,7	3,0	10,2	4,0	1,3
Tous	3,8	3,0	10,1	5,0	1,3

Annexe 8

**Répartition des enfants montrant
des signes potentiels de sévérité de la maladie**

Tableau 22A Répartition par groupe d'âges des enfants avec FK classique sans signes d'appel précoces selon différents sous-groupes potentiels de sévérité de la maladie

Âge à la prise en charge spécialisée	Total FK Classique sans signes d'appel précoces, excluant enfants prématurés (n = 2)		sous-groupe z-score < -2*		sous-groupe B**		Z-score < -2 ou sous-groupe B	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0 à 3 mois	17	17 %	14	29 %	1	3 %	15	18 %
3 à 6 mois	20	20 %	15	31 %	4	11 %	19	23 %
6 mois à 2 ans	20	20 %	10	21 %	8	22 %	18	21 %
2 à 5 ans	24	24 %	2	4 %	16	44 %	18	21 %
5 à 18 ans	19	19 %	7	15 %	7	19 %	14	17 %
Total	100		48		36		84	
			48 %		36 %		84 %	

* Nombre d'enfants ayant eu au moins un z-score < -2, selon l'âge, pour la taille ou le poids ou l'IMC à tout moment au cours du suivi de 2 ans.

** Nombre d'enfants ne faisant pas partie du sous-groupe « z-score < -2 » et présentant soit au moins un dosage de vitamine E anormal (< 8 µmol/L) OU au moins un test de spirométrie à < 80 % de la valeur prédite pour l'âge OU la présence d'au moins un résultat positif de culture Pseudomonas A.

Centre d'expertise
et de référence

www.inspq.qc.ca