



**HAL**  
open science

# Facteurs prédictifs de la diminution de l'aptitude aérobie, chez les enfants avec cardiopathie congénitale : une étude de cohorte contrôlée

Manon Ladeveze

► **To cite this version:**

Manon Ladeveze. Facteurs prédictifs de la diminution de l'aptitude aérobie, chez les enfants avec cardiopathie congénitale : une étude de cohorte contrôlée. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03325812

**HAL Id: dumas-03325812**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03325812v1>

Submitted on 25 Aug 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Manon LADEVEZE**

Le 23 juin 2021

TITRE

**Facteurs prédictifs de la diminution de l'aptitude aérobie, chez les enfants  
avec cardiopathie congénitale : une étude de cohorte contrôlée**

**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur Arthur GAVOTTO

JURY

**Président** : Monsieur le Professeur Éric JEZIORSKI

**Assesseurs** :

Monsieur le Docteur Arthur GAVOTTO

Monsieur le Professeur Stefan MATECKI

Monsieur le Professeur Jean-Luc PASQUIE

**Membre invité** : Monsieur le Docteur Pascal AMEDRO

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Manon LADEVEZE**

Le 23 juin 2021

TITRE

**Facteurs prédictifs de la diminution de l'aptitude aérobie, chez les enfants  
avec cardiopathie congénitale : une étude de cohorte contrôlée**

**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur Arthur GAVOTTO

JURY

**Président** : Monsieur le Professeur Éric JEZIORSKI

**Assesseurs** :

Monsieur le Docteur Arthur GAVOTTO

Monsieur le Professeur Stefan MATECKI

Monsieur le Professeur Jean-Luc PASQUIE

**Membre invité** : Monsieur le Docteur Pascal AMEDRO

### Professeurs Émérites

ARTUS Jean-Claude	LARREY Dominique
BLANC François	LE QUELLEC Alain
BONAFE Alain	MARES Pierre
BOULENGER Jean-Philippe	MAUDELONDE Thierry
BOURREL Gérard	MAURY Michèle
BRINGER Jacques	MESSNER Patrick
CLAUSTRES Mireille	MILLAT Bertrand
DAURES Jean-Pierre	MONNIER Louis
DAUZAT Michel DAVY Jean Marc	MOURAD Georges PREFAUT Christian
DEDET Jean-Pierre	PUJOL Rémy
ELEDJAM Jean-Jacques	RIBSTEIN Jean
GROLLAUX RAOUX Robert	SCHVED Jean-François
GUERRIER Bernard	SULTAN Charles
GUILLOT Bernard	TOUCHON Jacques
JONQUET Olivier	UZIEL Alain
LANDAIS Paul	VOISIN Michel
	ZANCA Michel

### Docteurs Émérites

PRAT Dominique	PUJOL Joseph
----------------	--------------

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**PU-PH de classe exceptionnelle**

ALRIC Pierre – Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)  
BACCINO Éric – Médecine légale et droit de la santé  
BASTIEN Patrick – Parasitologie et mycologie  
BEREGI Jean-Paul – Radiologie et imagerie médicale  
BLAIN Hubert – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
BOULOT Pierre – Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
CAPDEVILA Xavier – Anesthésiologie-réanimation  
COMBE Bernard – Rhumatologie  
COSTES Valérie – Anatomie et cytologie pathologiques  
COTTALORDA Jérôme – Chirurgie infantile  
COUBES Philippe – Neurochirurgie  
COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, addictologie  
CRAMPETTE Louis – Oto-rhino-laryngologie  
CRISTOL Jean Paul – Biochimie et biologie moléculaire  
CYTEVAL Catherine – Radiologie et imagerie médicale  
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel – Anesthésiologie-réanimation  
DELAPORTE Éric – Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie  
DE WAZIERES Benoît – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
DOMERGUE Jacques – Chirurgie viscérale et digestive  
DUFFAU Hugues – Neurochirurgie  
ELIAOU Jean François – Immunologie  
FABRE Jean Michel – Chirurgie générale

FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
HAMAMAH Samir – Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ;  
gynécologie médicale  
HERISSON Christian – Médecine physique et de réadaptation  
JABER Samir – Anesthésiologie-réanimation  
JEANDEL Claude-Médecine interne – gériatrie et biologie du vieillissement,  
médecine générale, addictologie  
JONQUET Olivier – Réanimation ; médecine d'urgence  
JORGENSEN Christian – Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie  
KOTZKI Pierre Olivier – Biophysique et médecine nucléaire  
LABAUGE Pierre – Neurologie  
LEFRANT Jean-Yves – Anesthésiologie-réanimation  
LEHMANN Sylvain – Biochimie et biologie moléculaire  
LUMBROSO Serge – Biochimie et biologie moléculaire  
MERCIER Jacques – Physiologie  
MEUNIER Laurent – Dermato-vénérologie  
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie  
MORIN Denis – Pédiatrie  
PAGEAUX Georges – Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
PUJOL Pascal – Biologie cellulaire  
QUERE Isabelle – Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine  
vasculaire)  
RENARD Éric – Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie  
médicale  
REYNES Jacques – Maladies infectieuses, maladies tropicales  
RIPART Jacques – Anesthésiologie-réanimation  
SOTTO Albert – Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
SCHVED Jean François – Hématologie ; Transfusion  
TAOUREL Patrice – Radiologie et imagerie médicale  
TOUITOU Isabelle – Génétique  
VANDE PERRE Philippe – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
YCHOU Marc – Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia – Hématologie ; transfusion

ASSENAT Éric – Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

AVIGNON Antoine – Nutrition

AZRIA David – Cancérologie ; radiothérapie

BAGHDADLI Amaria – Pédopsychiatrie ; addictologie

BLANC Pierre – Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BORIE Frédéric – Chirurgie digestive

BOURDIN Arnaud – Pneumologie ; addictologie

CAMBONIE Gilles – Pédiatrie

CAMU William – Neurologie

CANOVAS François – Anatomie

CAPTIER Guillaume – Anatomie

CARTRON Guillaume – Hématologie ; transfusion

CAYLA Guillaume – Cardiologie

CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation

CORBEAU Pierre – Immunologie

COULET Bertrand – Chirurgie orthopédique et traumatologique

CUVILLON Philippe – Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DADURE Christophe – Anesthésiologie-réanimation

DAUVILLIERS Yves – Physiologie

DE TAYRAC Renaud – Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale

DE VOS John – Cytologie et histologie

DEMARIA Roland – Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DROUPY Stéphane – Urologie

DUCROS Anne – Neurologie

DUPEYRON Arnaud – Médecine physique et réadaptation

FESLER Pierre – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement,  
médecine générale, addictologie

GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie

GENEVIEVE David – Génétique

GUILLAUME Sébastien – Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUIU Boris – Radiologie et imagerie médicale

HAYOT Maurice – Physiologie

HOUEDE Nadine – Cancérologie ; radiothérapie  
KLOUCHE Kada – Réanimation ; médecine d'urgence  
KOENIG Michel – Génétique moléculaire  
KOUYOUMDJIAN Pascal – Chirurgie orthopédique et traumatologique  
LAFFONT Isabelle – Médecine physique et de réadaptation  
LAVABRE-BERTRAND Thierry – Cytologie et histologie  
LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière  
LEMOING Vincent – Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
LECLERCQ Florence – Cardiologie  
MARIANO-GOULART Denis – Biophysique et médecine nucléaire  
MATECKI Stéfan – Physiologie  
MORANNE Olivier – Néphrologie  
MOREL Jacques – Rhumatologie  
NAVARRO Francis – Chirurgie générale  
NOCCA David – Chirurgie viscérale et digestive  
PASQUIE Jean-Luc – Cardiologie  
PERNEY Pascal – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
PRUDHOMME Michel – Anatomie  
PUJOL Jean Louis – Pneumologie ; addictologie  
PURPER-OUAKIL Diane – Pédiopsychiatrie ; addictologie  
ROGER Pascal – Anatomie et cytologie pathologiques  
TRAN Tu-Anh – Pédiatrie  
VERNHET Hélène – Radiologie et imagerie médicale

**PU-PH de 2ème classe**

BOURGIER Céline – Cancérologie ; radiothérapie  
CANAUD Ludovic – Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire  
CAPDEVIELLE Delphine – Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
CLARET Pierre-Géraud – Médecine d'urgence  
COLOMBO Pierre-Emmanuel – Cancérologie ; radiothérapie  
COSTALAT Vincent – Radiologie et imagerie médicale  
DAIEN Vincent – Ophtalmologie



DORANDEU Anne – Médecine légale  
FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie  
FUCHS Florent – Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
GABELLE DELOUSTAL Audrey – Neurologie  
GAUJOUX Viala Cécile – Rhumatologie  
GODREUIL Sylvain – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
GUILPAIN Philippe – Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie  
HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie  
IMMEDIATO DAIEN Claire – Rhumatologie  
JACOT William – Cancérologie ; Radiothérapie  
JEZORSKI Éric – Pédiatrie  
JUNG Boris – Réanimation ; médecine d'urgence  
KALFA Nicolas – Chirurgie infantile  
LACHAUD Laurence – Parasitologie et mycologie  
LALLEMANT Benjamin – Oto-rhino-laryngologie  
LE QUINTREC Moglie - Néphrologie  
LETOUZEY Vincent – Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
LONJON Nicolas - Neurologie  
LOPEZ CASTROMAN Jorge – Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
LUKAS Cédric – Rhumatologie  
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas – Radiologie et imagerie médicale  
MILLET Ingrid – Radiologie et imagerie médicale  
MURA Thibault – Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
NAGOT Nicolas – Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
OLIE Émilie – Psychiatrie d'adultes ; addictologie  
NOCCA David – Chirurgie digestive  
PANARO Fabrizio – Chirurgie générale  
PARIS Françoise – Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
PELLESTOR Franck – Histologie, embryologie et cytogénétique

PASQUIE Jean-Luc – Cardiologie  
PEREZ MARTIN Antonia – Physiologie  
POUDEROUX Philippe – Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
RIGAU Valérie – Anatomie et cytologie pathologiques  
RIVIER François – Pédiatrie  
ROSSI Jean François – Hématologie ; transfusion  
ROUBILLE François – Cardiologie  
SEBBANE Mustapha – Anesthésiologie-réanimation  
SIRVENT Nicolas – Pédiatrie  
SOLASSOL Jérôme – Biologie cellulaire  
STOEBNER Pierre – Dermato-vénéréologie  
SULTAN Ariane – Nutrition  
THOUVENOT Éric – Neurologie  
THURET Rodolphe – Urologie  
TUAILLON Édouard – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
VENAIL Frédéric – Oto-rhino-laryngologie  
VILLAIN Max – Ophtalmologie  
VINCENT Denis – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement,  
médecine générale, addictologie  
VINCENT Thierry – Immunologie  
WOJTUSCISZYN Anne – Endocrinologie-diabétologie-nutrition

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

##### **1<sup>re</sup> classe :**

COLINGE Jacques – Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes  
LAOUDJ CHENIVESSE Dalila – Biochimie et biologie moléculaire  
VISIER Laurent – Sociologie, démographie

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - Médecine générale**

##### **1<sup>re</sup> classe :**

LAMBERT Philippe  
AMOUYAL Michel

## **PROFESSEURS ASSOCIÉS - Médecine Générale**

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

## **PROFESSEURS ASSOCIÉS - Médecine**

BESSIS Didier – Dermato-vénérologie

MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie

MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation

PERRIGAULT Pierre-François – Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

QUANTIN Xavier – Pneumologie

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

VIEL Éric – Soins palliatifs et traitement de la douleur

## **Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

### **MCU-PH Hors classe – Échelon Exceptionnel**

RICHARD Bruno – Médecine palliative

SEGONDY Michel – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

### **MCU-PH Hors classe**

BADIOUX Stéphanie – Biochimie et biologie moléculaire

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL Valère – Génétique

CARRIERE Christian – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale – Épidémiologie, économie de la santé et prévention

GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion

### **MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BERTRAND Martin – Anatomie

BOUDOUSQ Vincent – Biophysique et médecine nucléaire

BRET Caroline – Hématologie biologique

BROUILLET Sophie – Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
COSSEE Mireille – Génétique Moléculaire  
LAVIGNE Géraldine – Hématologie ; transfusion  
LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail  
MARTRILLE Laurent – Médecine légale et droit de la santé  
MATHIEU Olivier – Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
MOUZAT Kévin – Biochimie et biologie moléculaire  
PANABIÈRES Catherine – Biologie cellulaire  
RAVEL Christophe – Parasitologie et mycologie  
SCHUSTER-BECK Iris – Physiologie  
STERKERS Yvon – Parasitologie et mycologie  
YACHOUH Jacques – Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

BERGOUGNOUX Anne – Génétique  
CHIRIAC Anca – Immunologie  
DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation  
DU THANH Aurélie – Dermato-vénérologie  
FITENI Frédéric – Cancérologie ; radiothérapie  
GOUZI Farès – Physiologie  
HERRERO Astrid – Chirurgie générale  
HUBERLANT Stéphanie – Gynécologie obstétrique ; Gynécologie médicale  
KUSTER Nils – Biochimie et biologie moléculaire  
MAKINSON Alain – Maladies infectieuses, Maladies tropicales  
PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie  
ROUBILLE Camille – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie  
SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale**

### **MCU-MG de 1<sup>ère</sup> classe**

COSTA David

OUDE-ENGBERINK Agnès

### **MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale**

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

### **Maîtres de Conférences hors classe**

BADIA Éric – Sciences biologiques fondamentales et cliniques

CHAZAL Nathalie – Biologie cellulaire

### **Maîtres de Conférences de classe normale**

BECAMEL Carine – Neurosciences

BERNEX Florence – Physiologie

CHAUMONT-DUBEL Séverine – Sciences du médicament et des autres produits de santé

DELABY Constance – Biochimie et biologie moléculaire

GUGLIELMI Laurence – Sciences biologiques fondamentales et cliniques

HENRY Laurent – Sciences biologiques fondamentales et cliniques

HERBET Guillaume – Neurosciences

LADRET Véronique – Mathématiques appliquées et applications des mathématiques  
 LAINE Sébastien – Sciences du Médicament et autres produits de santé  
 LE GALLIC Lionel – Sciences du médicament et autres produits de santé  
 LOZZA Catherine – Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques  
 MAIMOUN Laurent – Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé  
 MOREAUX Jérôme – Science biologiques, fondamentales et cliniques  
 MORITZ-GASSER Sylvie – Neurosciences  
 MOUTOT Gilles – Philosophie  
 PASSERIEUX Émilie – Physiologie  
 RAMIREZ Jean-Marie – Histologie  
 RAYNAUD Fabrice  
 TAULAN Magali – Biologie Cellulaire

#### PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BIRON-ANDREANI	CASSINOTTO
AKKARI Mohammed	Christine	Christophe
ALRIC Jérôme	BLANC Brigitte	CATHALA Philippe
AMEDRO Pascal	BLANCHARD Sylvie	CAZABAN Michel
AMOUROUX Cyril	BLANCHET Catherine	CHARBIT Jonathan
ANTOINE Valéry	BLATIERE Véronique	CHEVALLIER Thierry
ARQUIZAN Caroline	BOBBIA Xavier	CHEVALLIER-
ATTALIN Vincent	BOGE Gudrun	MICHAUD Josyane
AYRIGNAC Xavier	BOURRAIN Jean Luc	COLIN Olivier
BADR Maliha	BOUYABRINE Hassan	CONSEIL Mathieu
BAIS Céline	BRINGER-DEUTSCH	CORBEAU Catherine
BARBAR Saber Davide	Sophie	COROIAN Flavia-Oana
BASSET Didier	BRINGUIER	COURDRAY Sarah
BATIFOL Dominique	BRANCHEREAU	CRANSAC Frédéric
BATTISTELLA Pascal	Sophie	CUNTZ Danielle
BAUCHET Luc	BRISOT Dominique	DARDALHON Brigitte
BENEZECH Jean Pierre	BRONER Jonathan	DAVID Aurore
BENNYS Karim	CADE Stéphane	DE BOUTRAY Marie

BERNARD Nathalie	LAZERGES Cyril	RAPIDO Francesca
BERTRCHANSKY Ivan	LE GUILLOU Cédric	RIBRAULT Alice
BIBOULET Philippe	LEGLISE Marie	RICHAUD-MOREL
DENIS Hélène	Suzanne	Brigitte
DEVILLE de PERIERE	CAIMMI Davide Paolo	RIDOLFO Jérôme
Gilles	CARR Julie	RIPART Sylvie
DE LA TRIBONNIERE	CARTIER César	RONGIERES Michel
Xavier	CASPER Thierry	ROULET Agnès
DJANIKIAN Flora	MARGUERITE	RUBENOVITCH Josh
DONNADIEU-RIGOLE	Emmanuel	SANTONI Fannie
Hélène	MARTIN Lucille	DEBIEN Blaise
FAIDHERBE Jacques	MATTATIA Laurent	DELPONT Marion
FATTON Brigitte	MEROUEH Fadi	SASSO Milène
FAUCHERRE Vincent	MEYER Pierre	SCHULDINER Sophie
FILLERON Anne	MILESI Christophe	SEGURET Fabienne
FITENI Frédéric	MORAU Estelle	SENESSE Pierre
FOURNIER Philippe	MOSER Camille	SKALLI El Mehdi
GAILLARD Nicolas	MOUSTY Eve	SOLA Christelle
GALMICHE Sophie	MOUTERDE Gaël	SOULLIER Camille
GENY Christian	PANSARD Nicole	STOEBNER
GERONIMI Laetitia	PERNIN Vincent	DELBARRE Anne
GINIES Patrick	PERRIGAULT Pierre	TEOT Luc
GRECO Frédéric	François	THIRION Marina
GUEDJ Anne Marie	PEYRON Pierre-	VACHIERY-LAHAYE
GUYON Gaël	Antoine	Florence
HENRY Vincent	PICARD Éric	VERNES Eric
JAMMET Patrick	PICOT Marie Christine	VINCENT Laure
JEDRYKA François	PIERONI Laurence	WAGNER Laurent
JREIGE Riad	POQUET Hélène	ZERKOWSKI Laetitia
KINNE Mélanie	PUJOL Sarah-Lise	
LABARIAS Coralie	PUPIER Florence	
LACAMBRE Mathieu	QUANTIN Xavier	
LANG Philippe	RAFFARD Laurence	

## **PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

BARATEAU Lucie – Physiologie

BASTIDE Sophie – Épidémiologie, économie de la santé et prévention

CAZAUBON Yoann – Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ;  
addictologie

DAGNEAUX Louis – Chirurgie orthopédique et traumatologique

DUFLOS Claire – Biostatistiques ; informatique médicale et technologies de la  
communication

GOULABCHAND Radjiv – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ;  
addictologie

LATTUCA Benoit – Cardiologie

MARIA Alexandre – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ;  
addictologie

MIOT Stéphanie – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ;  
addictologie

SARRABAY Guillaume – Génétique

SOUCHE François-Régis – Chirurgie viscérale et digestive



**ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	JOURDAN Jacques	PAGES Michel
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	KLEIN Bernard	PEGURET Claude
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	LAFFARGUE François	PELISSIER Jacques
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	LALLEMANT Jean	PETIT Pierre
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	Gabriel	POUGET Régis
ASTRUC Jacques	D'ATHIS Françoise	LAMARQUE Jean-Louis	PUJOL Henri
AUSSILLOUX Charles	DEMAILLE Jacques	LAPEYRIE Henri	RABISCHONG Pierre
AVEROUS Michel	DESCOMPS Bernard	LESBROS Daniel	RAMUZ Michel
AYRAL Guy	DIMEGLIO Alain	LOPEZ François Michel	REBOUL Jean
BAILLAT Xavier	DUBOIS Jean Bernard	LORIOT Jean	RIEU Daniel
BALDET Pierre	DUMAS Robert	LOUBATIERES Marie	ROCHFORT Henri
BALDY-MOULINIER Michel	DUMAZER Romain	Madeleine	ROUANET DE VIGNE
BALMES Jean-Louis	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE	LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	FABRE Serge	BORNIER Bernard	SAINT AUBERT
BAYLET René	FREREBEAU Philippe	MARTY ANE Charles	Bernard
BILLIARD Michel	GALIFER René Benoît	MARY Henri	SANCHO-GARNIER
BLARD Jean-Marie	GODLEWSKI Guilhem	MATHIEU-DAUDE	Hélène
BLAYAC Jean Pierre	GRASSET Daniel	Pierre	SANY Jacques
BLOTMAN Francis	GUILHOU Jean-	MEYNADIER Jean	SEGNARBIEUX
BONNEL François	Jacques	MICHEL François-	François
BOUDET Charles	HEDON Bernard	Bernard	SENAC Jean-Paul
BOURGEOIS Jean-	HERTAULT Jean	MION Charles	SERRE Arlette
Marie	HUMEAU Claude	MION Henri	SOLASSOL Claude
BOUSQUET Jean	JAFFIOL Claude	MIRO Luis	VIDAL Jacques
BRUEL Jean Michel	JANBON Charles	NAVARRO Maurice	VISIÉ Jean Pierre
BUREAU Jean-Paul	JANBON François	NAVRATIL Henri	
	JARRY Daniel	OTHONIEL Jacques	

*A toi, Maman*

# REMERCIEMENTS

## Aux membres du Jury

**A Monsieur le Professeur Eric JEZIORSKI.** Merci de me faire l'honneur de présider ma thèse. Tu es un homme brillant et déterminé, merci pour ces visites enrichissantes du mardi matin. Sois assuré de mon respect et de mes sincères remerciements.

**A Monsieur le Docteur Arthur GAVOTTO,** sans toi je n'en serais pas là, merci d'avoir été là pour cette thèse, tu es impressionnant d'efficacité ! Tu m'as accompagné pendant tout mon internat et je t'en remercie. Tu es promu à un avenir brillant que tu mérites grandement, je te souhaite le meilleur. Sois assuré de mon respect et de mes sincères remerciements.

**A Monsieur le Professeur Stephan MATECKI.** Merci de me faire l'honneur de ta présence dans ce jury Professeur au savoir encyclopédique, merci pour ces mercredis après-midi de transmission. Sois assuré de mon respect et de mes sincères remerciements.

**A Monsieur le Professeur Jean Luc PASQUIE.** Merci de me faire l'honneur de votre présence dans ce jury. Merci pour ces enseignements rythmés au staff des jeudis matin. Soyez assuré de mon respect et de mes sincères remerciements.

**A Monsieur le Docteur Pascal AMEDRO.** Merci de me faire l'honneur de ta présence dans ce jury, quelle belle équipe tu as réussi à fédérer. Bravo pour ton parcours de pianiste de haut vol qui est à ton image. Sois assuré de mon respect et de mes sincères remerciements.

## **Aux médecins et équipes de mon internat**

**Merci à l'équipe de réanimation**, avec qui j'ai passé deux semestres très enrichissants. Même si je ne suis finalement pas allée vers la néonatalogie, j'y ai beaucoup appris. Merci à Sabine, tata Pidoux, Renault, Malhia, Julien et tous les autres.

Merci à Gaëlle la best des best des puers, après m'avoir enseigné le lait pour les nuls, on aura bien rigolé aux kangourous.

**Merci à l'équipe de Béziers**, avec qui j'ai passé un de mes plus bel été. Merci à **Bettina** de m'avoir enseigné mes prémices en échographie, merci pour ta sensibilité. Merci à **Véro Haribo** j'ai été très heureuse d'avoir travaillé avec toi et tes crocos.

**Merci à l'équipe du second**, à ses puers déjantés qui m'ont fait prendre le bain (**Aurore, Aurélie, Alexis, Flavie, Alexandra** et j'en passe...). Merci à toi **Oscar** pour ton enseignement et pour m'avoir appris à être toujours systématique. Merci à toi **Jojo**, pour m'avoir enseigné la rédaction de courrier (je suis devenu une addict des tirets maintenant). Merci à **Hamouda et Kathleen** on aura bien rigolé. Dédicace à **Annie, Claire, Anne et Sabine** pour ces épreuves d'effort endiablées.

**Merci à Sophie**, pour tes enseignements sur la cardio-pédiatrie et pour tes conseils délicats. Je ne saurais te remercier.

**Merci à Grégoire** : tu m'auras bien fait rire avec tes Hé Mânon !

**Merci à Marie**, pour ton enseignement et pour ton « n'oublie jamais les coronaires » !!

**Merci à Cyril**, mon modèle de pragmatisme.

**A l'équipe de neuropédiatrie**, merci **Soso** alias Heckle d'avoir été là, sans toi ce semestre n'aurait pas été le même. A nos parties de squash dans la salle de jeu. A nos fous rires des mardis de staff. A Agnès avec qui on aura fait de belles décorations du bureau :). A **Marine** grâce à toi j'ai pu manger de bonnes tomates !

**Au Pr Francois Rivier** pour votre perfectionnisme et pour votre initiation au vélo électrique.

**A Pierre Meyer** pour ses bouteilles de vin cadeaux (Monsieur n'est amateur que de bière).

**A l'équipe du quatrième, Marie Gab, Aurélia et Murielle**. Merci pour ce semestre d'été enrichissant, on aura quand même bien rigolé. **A Sarah** ma plus vieille chef de clinique de Béziers à Montpellier, bravo pour tes petits loulous. **A Perrine**, je suis bien déçue de ne pas avoir assez travaillé avec toi.

**A mon semestre en libéral**, Merci à toi **Anuschka** pour tout ton enseignement, j'ai toujours eu beaucoup de plaisir à remplacer à Sète. Dédicace à **Hayat**, merci pour cette recette de tajine !

**A l'équipe des urgences péd**, à **Coralie, Gaëlle, Valérie, Séverine, Brigitte** et tous les autres. J'ai vraiment passé un chouette été à vos côtés.

**A Helena Huguet** pour sa grande patience et sa maîtrise impressionnante des statistiques.

## **A tous mes co-internes**

**A Caro et Sophie Gau** pour ce premier semestre folklorique.

**A Codru**, merci pour ces moments partagés à tes côtés.

**A Cassou** (où est ma carte ?) **Ananas et Flo** pour ce semestre de réa, à **Maryam** et ma **Tatouche** adorée, tu en as de beaux garçons ! **A Brotbrot et Juju**, des as de la réa péd.

**A Stéphanie, Fanny et Riri** pour ce premier semestre de cardio. Riri il est où le couscous ? Steph on n'aura pas vu notre verre de champagne pour le courrier parfait nan ?

A mon **Heckel** compagnon de neuro-pédiatrie, on aura sacrément bien rigolé pendant ce semestre sous la neige ! **A Agnes au carré**, vous faisiez un bon binôme toutes les deux !

**A maman Béné et papa Nounou**, merci pour votre compagnonnage !

**A Anna**, quand est ce qu'on se boit un coup ? j'ai toujours eu un très grand plaisir à te voir, ca fait bien trop longtemps !

**A Lionel** mon « vieux » co-interne, enfin le vrai médecin surtout !

**A Vincent, Essia, Kenza** et tous les loulous des urgences pédiatriques, merci pour cet été passé à vos côtés.

**A Barbara**, je suis déçue de n'avoir jamais été ta co-interne !

## **Aux autres médecins de mon entourage**

**Au Dr Michele Limongelo**, je n'ai pas les mots pour vous décrire, vous y êtes pour quelque chose si je suis en pédiatrie aujourd'hui, merci pour votre délicatesse.

**Au Dr Catherine Oppenheim** : merci de toujours avoir été là avec votre sourire pétillant. Le rhum arrangé je suis bien d'accord il n'y a rien de meilleur.

**Au Docteur Xavier Colineau** : il paraît qu'on ne fait bien que les choses qu'on aime !

**A Monsieur le Doyen Jérôme Etienne** : pour vos mots sans lesquels, j'en suis certaine, je ne serais pas arrivée là.

## **A ma famille**

**A Papa**, c'est toi qui m'as appris à me débrouiller par moi-même. A nos bricolages, jardinages et à nos parties de pêche belliloise ! Merci pour le soutien inconsidérable que tu m'as toujours porté. Je te dédis cette thèse. Je t'aime.

**A Mathou**, mon mouchou qui m'a supporté toutes ces années, a notre enfance, aux cabanes dans les arbres, aux indiens et aux enfants perdus, aux bisbis de marie galante, a notre vie en collocation lyonnaise, aux quenelles sauce Nantua, à la tresse du mercredi soir, que serait la vie sans toi ? je t'aime.

**A Brigitte**, merci pour ta présence chaleureuse, merci de réussir à rendre heureux papa !

**A Tonton Xa**, merci pour ces météo marines et pour ce cours de guitare sommaire !!!

**A Theresou**, pour tous ces repas gourmands et surtout tous les baba que tu m'as fait !!! J'ai été bien heureuse de découvrir avec toi cette belle ville de Montpellier.

**A Mamie**, à tes pralines et saucisson de Lyon, aux éternels chocolats Weiss, tu me manques.

**A Bom'bom'** pour nos quatre mains endiablés !

**A Doud mon cousin**, y paraît qu'un jour j'avais demandé à me marier avec toi quand je serai grande. La chose ne s'est heureusement pas produite mais c'est dire comme notre amitié compte pour moi. J'y pensais, on devrait se remettre à faire des blagues au téléphone on avait un franc succès...

**A Juju**, à nos vacances passées ensemble, à ces gamelles, déguisements plus fous les uns que les autres, aux pentes de Grave et à nos soirées aux étoiles.

**A Édith** ma grande cousine, merci d'avoir toujours été là dans les mauvais comme dans les bons moments. A très vite j'espère.

**A Anne et Éric**, avec qui j'ai grandi, merci pour tous ces bons moments à Saint-Mandrier.

**A Annie et Momo**, merci pour vos invitations gourmandes durant ma période lyonnaise, merci pour tous ces bons moments partagés à Pelvoux !

**A Nico** mon cousin « connerie », je suis très heureuse de t'avoir, bises à Alexia et à ton petit Henry.

**A Vincent et Mathieu**, à ces bons moments partagés ensemble, à la fibre médicale de notre famille, vous en avez d'ailleurs une bien belle de famille.

**A Élise** ma cousine de toujours, à ces petits moments du quotidien, a ces travaux de rénovation au burin, merci d'être là.

**A Marion** et ses loulottes, que je ne vois malheureusement pas souvent.

**A Anne So et Sylvain** et à toute votre petite famille.

**A Gene**, aux glaces à Palais, aux tartes à la myrtille, aux randos et aux bouses de vache. Merci d'être là pour Mathou et moi !

**A Clairette**, merci pour Marius qui est toujours à mes côtés, signé ta crevette qui t'aime.

**A Philou et Barbara**, merci de toujours être là pour Papa, Mathou et moi !

## **A ma Belle Famille**

**A Pierre Marie**, l'humble pirate des mers, je vais essayer d'être à la hauteur pour reprendre le flambeau. Bises à Chantale.

**A Marie et Magalie**, merci de m'avoir accueilli comme vous l'avez fait. Tout en simplicité et délicatesse avec de très très bon mets ! Je suis vraiment heureuse de vous compter parmi mes proches. Casdédi à Jessy !

**A Romain et Vérane**, je suis vraiment heureuse de vous connaître, qui aurait dit au lycée qu'on se retrouverait ?! A votre bonheur à venir.

**A Yann et Joanna**, pour votre culture musicale et votre convivialité. Je suis très heureuse de vous avoir.

## **A mes amis**

**A Laura**, dite Lolo, ma plus vieille amitié (26 ans, c'est bien ça ?). Je suis tellement heureuse de t'avoir, d'être ta maison volante ! On aura grandi ensemble avec ce rendez vous tant attendu chaque année des vacances à Belle île. Un gros bisou à Yo et Monsieur Izack.

Au potos de Belle île : **A Marie, Aimie, Flo, Marion, Pierrot** et tous les autres, à nos soirées dans les champs, à Donnant, aux feux sur la plage, aux copains d'abord !

**A Martin**, dit tartine, mon ami de longue date. On ne se voit pas assez avec la distance mais je suis très heureuse de voir grandir mon filleul Lono sûr ces belles vidéos hebdomadaires.

**A Titie la beauté**, la best de la best, on aura bien rigolé pendant cet externat. A nos tours en velo, à nos footings au Parc de la tête d'Or, à tous ces resto et surtout à cette merveilleuse découverte du Québec.

**A Amélie**, dite Yan Pol, à nos années à Lyon, à notre coloc pleine de charcuterie, je suis vraiment heureuse de te compter parmi mes meilleures amies.

**A Guigui**, ce pro du sax, tu es vraiment zen pour vivre avec cette Yan Pol.

**A Julie**, ca y est je crois avoir trouvé quelqu'un qui aime autant la bouffe que moi ! et le potager ! merci d'être là ma Boubourg.

**A Marine**, dite Duduf, professeur particulier de cerf-volant ! Gros bisous à Stani et Marthinette

**A Mahouche**, à nos soirées déjantées, tu me fais tellement rire avec ton « allez la » ! A quand on pourra retourner aux Rockstore !

**A Bernich**, merci pour ta recette de vinaigrette et surtout merci de m'avoir fait découvrir les VRAIES buffala :) (plus le double cheese en plus du menu mais ça, ça se dit moins...)

**A Mokmok**, le maître du feu, j'aime nos débats !

**A Amine**, merci pour ta délicatesse, quelle belle vie tu dois avoir à Saint Denis !

**A Cassou**, tu vas bien t'amuser à Mayotte ! on viendra te voir !

**A Mimoune et Manu**, la fine équipe, vous formez un très beau couple, quand est ce qu'on va kiter ?

**A Hugouch**, le seul mec que je connaisse qui tienne debout 48 à 72h sans café !

**A Simon**, la balle zzzzzzzzzzaune !

**A Tolleron**, à nos débuts à Béziers, au nougat et au chocolat. Je suis heureuse de te connaître.

**A Yaya** le maître kunfu en vélo, aux petits bonheurs que vous avez avec votre Adam !

**A Sichan**, et sa ceinture magique, on ne se voit pas assez souvent Mec ! A ta gentille Morgane.

**A Madame Bertrand numéro 1** : à toutes ces après-midi café à travailler. Merci d'être là.

**A mes colocs** : Mélu, Arthur et Kiki, merci de m'avoir supporté ! à ces palets bretons !

**A Julia**, on ne se sera pas beaucoup vu ces dernières années mais c'est toujours très rigolo de trainer avec toi X).

**A Déo**, quelle belle rencontre ! promis je reviens vite en Martinique.

**A Line**, à toutes ses riches expériences ! je viens à Montréal dès que je peux promis.

**A Monsieur Rachid Ali**, dit Rach pour les intimes. Je suis très heureuse d'avoir fait ta connaissance mon grand.

**Au chocolat Valhrona** pour son soutien silencieux.

Spéciale dédicace à **Poupou et Alexou** (promis Poupou tu l'auras un jour ton poney avec des pics !).

**A Lucas**, mon Amour, il n'y a pas de mot pour te dire combien tu comptes pour moi. Merci d'être là et de l'avoir toujours été, merci de me faire grandir tous les jours, merci pour tous ces petits moments à tes côtés. Je t'aime.



## **ABBREVIATIONS**

ACC-CHD : Anatomical and Clinical Classification of Congenital Heart Disease

BMI : Body Mass Index

CC : Cardiopathie Congénitale

CHD : Congenital Heart Disease

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CPET : Cardio-Pulmonary Exercise Test

ECG : Electro-cardiogramme

EFR : Exploration Fonctionnelle Respiratoire

FEV1 : Forced Expiratory Volume in 1s

FVC : Forced Vital Capacity

IMC : Indice de Masse Corporelle

ISP : Institut Saint Pierre

SV1 : Seuil Ventilatoire

TOF : Tetralogy Of Fallot

VAT : Ventilatory Anaerobic Threshold

VCO<sub>2</sub> : CO<sub>2</sub> production

VE : Ventilation minute

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

VE/VCO<sub>2</sub> : nombre de VE nécessaire pour éliminer 1 litre de CO<sub>2</sub> (= efficacité ventilatoire)

VO<sub>2max</sub> : Consommation maximale d'Oxygène

VU : Ventricule Unique

# TABLE DES MATIERES

<b>I. PREAMBULE.....</b>	<b>27</b>
<b>II. CPET follow up paediatric CHD cohort (Short Title).....</b>	<b>27</b>
1. Contexte et genèse de l'étude.....	27
2. Éléments de physiologie et synthèse de l'étude.....	29
2.1 Design de l'étude.....	29
2.2 Population cible.....	29
2.3 Concept de consommation maximale d'oxygène.....	30
2.4 Déroulement de l'épreuve d'effort.....	32
2.5 Méthode.....	33
2.6 Principaux résultats.....	34
3. Perspectives.....	36
4. Références.....	37
<b>III. ARTICLE SCIENTIFIQUE.....</b>	<b>38</b>
1. Title.....	38
2. Abstract.....	40
3. Introduction.....	42
4. Method.....	43
5. Results.....	47
6. Discussion.....	49
7. Conclusion.....	52
8. Références.....	53
9. Figures et tables.....	56

**IV. RESUMÉ.....64**

## **I. PREAMBULE**

Ce sujet de thèse, a germé durant mes deux semestres en cardio-pédiatrie au CHU Arnaud de Villeneuve. En effet j'ai pu effectuer mon troisième semestre d'internat dans le service conventionnel de cardio-pneumo-pédiatrie où j'ai été sensibilisé au déconditionnement musculaire des patients avec pathologie chronique (cardiopathie, asthme, mucoviscidose...). Puis j'ai réalisé mon cinquième semestre d'internat en échocardiographie et au laboratoire de physiologie du CHU où se déroulent les épreuves d'effort. J'ai par ailleurs eu la chance de me rendre à l'Institut Saint Pierre, où j'ai réalisé de nombreuses épreuves d'effort mais également participé à l'élaboration de l'étude QUALIREHAB[1], sur l'activité physique et la qualité de vie des enfants avec cardiopathie congénitale. Détentrice du DIU de cardiologie pédiatrique et congénitale, ce sujet de thèse m'a passionné puisqu'il est une justification à la prévention primaire chez l'enfant. En effet même si nous nous sommes concentrés sur les cardiopathies congénitales, ce suivi longitudinal pourrait s'appliquer à toute pathologie chronique de l'enfant, ceci afin de mettre en évidence l'importance de la pratique d'une activité physique régulière dans la prise en charge de ces enfants.

## **II. CPET follow up paediatric CHD cohort**

### **1. Contexte et genèse de l'étude**

En 1980, l'Organisation Mondiale de la Santé déclarait que les explorations de la capacité fonctionnelle reflétaient mieux l'impact d'une maladie chronique sur la qualité de la vie. Actuellement, en cardiologie adulte, l'épreuve d'effort cardiorespiratoire (CPET) est devenu le

«gold standard» pour quantifier la gravité de la maladie et cet examen fait partie du suivi habituel des patients[2]

En cardiologie pédiatrique, la CPET commence à apparaître et s'intégrer dans la prise en charge standard de nos patients. D'ailleurs, en 2018, la société française de cardiologie proposait certaines indications pour la réalisation de CPET en cardiologie pédiatrique[3].

Notre équipe devenue experte dans le domaine des CPET, avec plusieurs études portant sur le sujet [4]–[6], réalise des CPET depuis 10 ans. Dans notre première étude multicentrique transversale [6] où nous avons inclus 798 enfants (496 avec cardiopathie congénitale et 302 contrôles), nous avons constaté que la  $VO_{2max}$  était significativement plus basse dans le groupe cardiopathie congénitale (CC) que le groupe contrôle. Nous avons également constaté que la baisse de la  $VO_{2max}$  était associée à une augmentation de l'indice de masse corporelle, à une baisse du seuil anaérobie ventilatoire, au sexe féminin, à un trouble ventilatoire restrictif, à l'hypertension systolique du ventricule droit, à la sévérité de la régurgitation tricuspидienne, au nombre de cathéters cardiaques ou d'interventions chirurgicales et à la présence d'une anomalie génétique. Nous avons estimé que la diminution moyenne annuelle de la  $VO_{2max}$  était significativement plus élevée chez les patients avec cardiopathie congénitale que chez les témoins ( $-0,84 \pm 0,10$  vs  $-0,19 \pm 0,14$  mL/kg/min/an,  $P < 0,01$ ) mais il s'agissait d'une étude transversale.

La plupart des études sur le sujet sont basées sur des études transversales, ce qui ne permet pas d'évaluer la réelle histoire naturelle de la  $VO_{2max}$  chez les sujets avec CC.

Peu d'études montrant l'évolution longitudinale de la  $VO_{2max}$  ont été publiées, aucune n'a inclus de groupe témoins.

Reybrouck et al. a rapporté l'évolution du seuil ventilatoire anaérobie (SV1) chez 79 enfants, et Muller et al. qui a évalué l'évolution de la  $VO_{2max}$  de 522 jeunes adultes atteints de CC a trouvé les données suivantes :  $-1,01 \pm 6,83\%$   $VO_{2max}$  prédite / an.

Notre nouvelle étude propose d'évaluer nos hypothèses à travers une étude longitudinale contrôlée en suivant ces mêmes patients entre 1 à 9 ans plus tard. Notre objectif principal est d'évaluer chez les patients avec CC, la diminution réelle de la  $VO_{2max}$  au cours du temps. Notre objectif secondaire est de déterminer les paramètres cliniques et paracliniques pronostiques (pronostic basé sur la baisse de la  $VO_{2max}$ ) pour nos patients avec cardiopathie congénitale.

## **2. Éléments de physiologie et synthèse de l'étude**

### **2.1 Design de l'étude : Étude de cohorte longitudinale contrôlée**

### **2.2 Population cible**

- Groupe cardiopathie congénitale (CC) : enfant issu de la cohorte pédiatrique décrite dans l'article "Cardiopulmonary fitness in children with congenital heart diseases versus healthy children"[6] et ayant réalisé une nouvelle épreuve d'effort cardio-respiratoire 1 à 9 ans plus tard dans le cadre de son suivi. Les données cliniques et paracliniques à la première évaluation ont été collectées afin de rechercher des facteurs pronostiques de la diminution de la  $VO_{2max}$ .

- Groupe témoin : enfant ayant réalisé une épreuve d'effort pour des symptômes non sévères liés à l'exercice ou pour des certificats de sport. Les enfants contrôles n'avaient eux, qu'une seule épreuve d'effort.

### 2.3 Concept de consommation maximale d'oxygène

Le concept de débit maximal d'oxygène,  $VO_{2max}$ , ou consommation maximale d'oxygène, a été développé par Hill et Lipton en 1923. A l'effort, la consommation en oxygène (ou  $VO_{2max}$ ) doit augmenter pour adapter les apports en oxygène aux besoins des muscles squelettiques actifs. Les adaptations concernent un exercice progressivement croissant mené jusqu'à épuisement, réalisé en ambiance thermique neutre, sur ergocycle en position assise. Les adaptations (musculaire, cardiaque et respiratoire) sont observées juste avant, tout au long de l'effort et dans les minutes qui suivent sa réalisation.

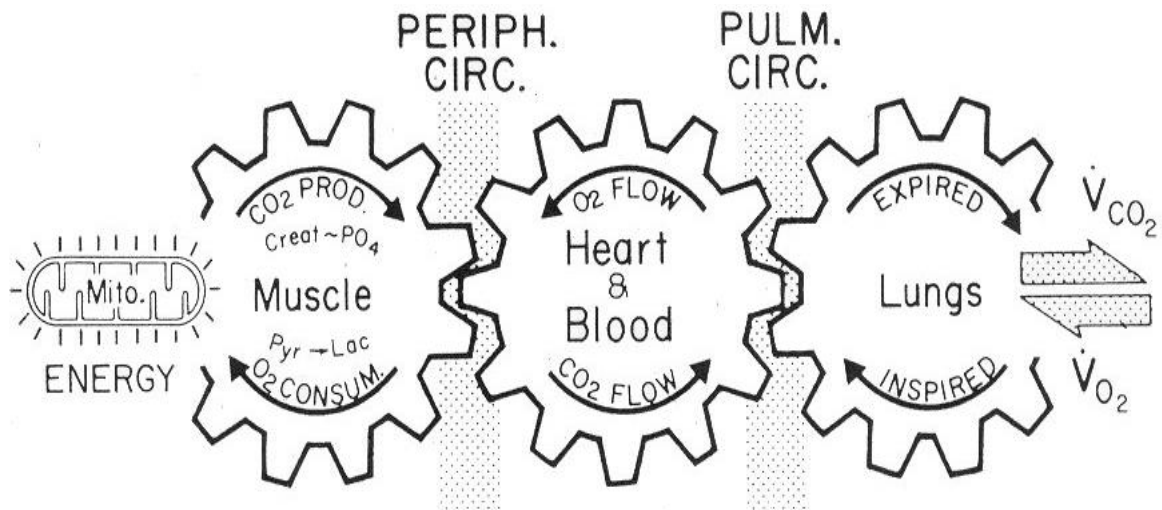
La  $VO_2$  augmente linéairement avec son intensité. Au-delà d'un certain niveau d'effort (puissance maximale aérobie), la  $VO_2$  ne peut plus augmenter malgré l'incrémentation de la puissance. La  $VO_{2max}$  du sujet est atteinte.

$$\text{Selon la loi de Fick : } VO_{2max} = QC_{max} \times C(a-v)O_{2max}$$

$QC$  = débit cardiaque maximal

$C(a-v)O_{2max}$  = différence artérioveineuse en  $O_2$

La consommation maximale d'oxygène correspond donc à la quantité maximale d'oxygène qu'un organisme peut prélever par son système respiratoire, faire diffuser jusqu'à ses capillaires pulmonaires, fixer sur son hémoglobine, transporter par son système cardiovasculaire, faire diffuser sur la myoglobine dans ses muscles squelettiques et utiliser par ses mécanismes oxydatifs.



Sur cycloergomètre, les normes de  $\dot{V}O_{2\max}$  historiques sont celles de Cooper [7]:

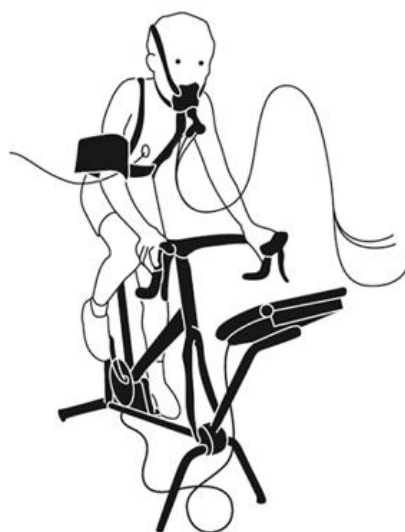
- fille :  $28.5 \times \text{poids} + 288.1$
- garçon :  $52.8 \times \text{poids} - 303.4$

En routine, il est facile d'utiliser les valeurs moyennes simplifiées suivantes :

- fille : 40 ml/kg/min
- adolescente post-pubère : 36 ml/kg/min
- garçon : 47 ml/kg/min



## 2.4 Déroulement de l'épreuve d'effort



Chaque enfant bénéficie d'une consultation cardiologique, d'un ECG, d'une échocardiographie, d'une EFR avec courbe débit/volume avant la réalisation de la CPET. L'interrogatoire préalable, indispensable à l'examen, doit dépister les épreuves d'effort à risque (sténoses aortiques serrées, tachycardies ventriculaires catécholergiques, hypertension artérielle pulmonaire, mycardiopathies) et les contre-indications (fièvre, asthme instable, hypertension artérielle non contrôlée, ischémie myocardique aiguë, mycardite, péricardite).

Les CPET étaient réalisées soit dans le laboratoire de physiologie de l'Institut Saint Pierre, soit au CHU de Montpellier avec une harmonisation des protocoles. La même équipe médicale effectue les examens sur ces 2 centres.

Les épreuves d'effort sont réalisées sur cyclo-ergomètre, utilisable à partir d'une taille minimale de 120 cm (environ 5-6 ans).

La réalisation de l'épreuve d'effort se fait selon le protocole suivant : une partie d'échauffement de 3 minutes à une puissance de 20 Watts, se poursuit avec une incrémentation de puissance entre 15 et 30 Watts par paliers d'une minute et se termine par une phase de récupération active

de 2 minutes à une puissance de 20 Watt puis une récupération passive de 3 minutes. Dans l'idéal, l'incrémentation de puissance doit être entre 8 et 12 minutes pour obtenir la coopération optimale de l'enfant.

Principes d'interprétation :

Une épreuve d'effort est dite maximale lorsqu'un des critères suivants est présent (30) :

- Épuisement malgré des encouragements actifs,
- Fréquence cardiaque maximale atteinte (définie par la formule :  $FC = 210 - 0,65 \times \text{âge} \pm 10\%$ )
- Quotient respiratoire supérieur à 1,1. Le quotient respiratoire (QR) est le rapport  $VCO_2/VO_2$ .
- Plateau de  $VO_2$  (rarement atteint en Pédiatrie)

En présence des critères de maximalité, si la  $VO_{2max}$  est supérieure à 80% de la valeur théorique, la CPET est considérée comme normale. Si la  $VO_{2max}$  est inférieure à 80% de la valeur théorique, l'épreuve est dite « symptômes limités », avec trois types de limitations : cardiovasculaire, respiratoire et/ou périphérique. Ces limitations seront évaluées à l'aide d'autres paramètres obtenus lors de l'examen.

## 2.5 Méthode

Les patients avec CC ont été recrutés à partir de la population de base initiale de notre étude transversale. Nous avons établi une cohorte longitudinale en incluant tous les enfants qui avaient réalisé une deuxième CPET (CPET finale) espacée de plus de 1 an de la première CPET (CPET initiale).

Nous avons collecté, les données cliniques et paracliniques lors de la première CPET (CPET initiale) afin de rechercher des facteurs prédictifs de l'évolution de la  $VO_{2max}$ .

Les témoins n'avaient eux qu'une seule CPET (cohorte transversale), ce qui a du être pris en compte dans les statistiques (cohorte longitudinale vs cohorte transversale).

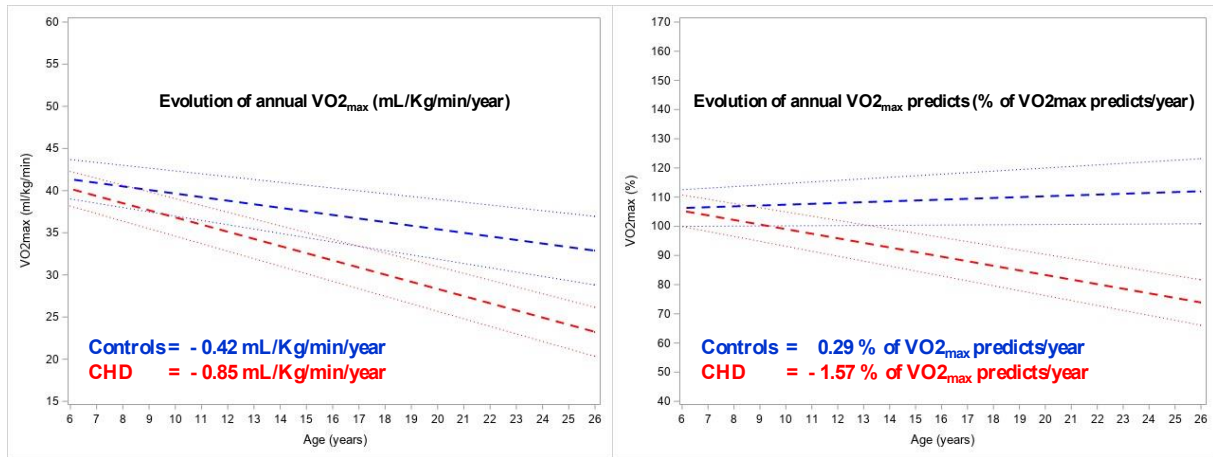
D'un point de vue statistique nous avons apparié sur l'âge et le genre puis ajusté sur l'âge et l'IMC.

## 2.6 Principaux résultats

Nous avons inclus 936 enfants, 296 dans le groupe CHD et 640 témoins. Le temps moyen entre la CPET initiale et la CPET finale était de  $4,4 \pm 1,7$  ans. Après appariement sur l'âge et le sexe et ajustement sur l'âge et l'IMC, la différence de  $VO_{2max}$  entre les CHD et les témoins appariés était de  $10,6 \pm 1,0\%$  à la CPET de base et de  $19,1 \pm 1,3\%$  à la CPET finale. Dans le groupe cardiopathie congénitale, le pourcentage de sujets avec  $VO_{2max} < 80\%$  de  $VO_{2max}$  prédit était significativement plus élevé à la CPET finale par rapport à la CPET de base ( $51,4\%$  vs  $20,3\%$ ;  $P < 0,01$ ). La diminution annuelle moyenne était significativement supérieure dans le groupe CC que dans le groupe témoin ( $-1,88 \pm 0,19\%$  de  $VO_{2max}$  prédite/an vs  $-0,44 \pm 0,27\%$  de  $VO_{2max}$  prédit / an,  $P < 0,01$ , respectivement), soit 4 fois supérieure. Des données similaires sont retrouvées entre les filles et les garçons (Cf Figure 1 et 2). La majeure partie de la diminution est en lien avec un déconditionnement de ces enfants ( $SVI < 50\%$  de la  $VO_{2max}$  prédite) entre la CPET initiale et finale dans le groupe CC ( $16,7\%$  vs  $39,5\%$  ;  $p < 0,01$ ).

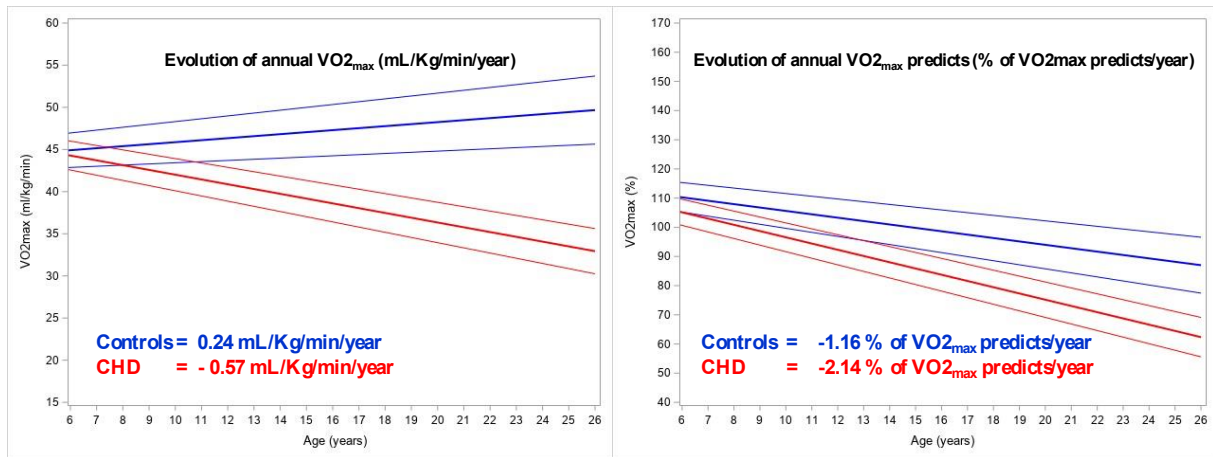
Dans l'analyse multivariée, les prédicteurs de la diminution annuelle de  $VO_{2max}$  étaient le sexe masculin, un  $VO_{2max}$  initiale élevée, un IMC élevé, un nombre d'interventions chirurgicales cardiaques  $\geq 2$ .

**Figure 1. comparison of annual evolution of  $VO_{2max}$  in female CHD and control subjects**



Legend: the left figure illustrates the annual evolution in  $VO_{2max}$  (in mL/Kg/min/year) and the right figure shows the annual evolution in  $VO_{2max}$  predicts (% of  $VO_{2max}$  predicts/year).

**Figure 2. comparison of annual evolution of  $VO_{2max}$  in male CHD and control subjects**



Legend: the left figure illustrates the annual evolution in  $VO_{2max}$  (in mL/Kg/min/year) and the right figure shows the annual evolution in  $VO_{2max}$  predicts (% of  $VO_{2max}$  predicts/year).

### 3. Perspectives

L'exercice et l'activité physique sont reconnus comme modalités efficaces de prévention de nombreuses pathologies. Depuis les années 1980, plusieurs études et méta-analyses ont évalué les effets de l'exercice physique sur la morbidité et la mortalités globale et cardiovasculaire. Ces études ont montré des bénéfices en relation avec l'intensité de l'activité physique. Des recommandations des sociétés savantes ont été déduites tant pour la prévention primaire que secondaire dans les pathologies cardiovasculaires mais également pulmonaires, rénales, hépatiques, oncologiques...

Les enfants avec cardiopathie congénitale ont une  $VO_{2max}$  abaissée comme dans beaucoup de pathologies chroniques. Nous avons constaté que cette  $VO_2$  diminue fortement durant l'adolescence. Ceci nous encourage à suivre nos patients de près durant cette période à travers notamment des programmes de transition, comme nous avons pu le faire à l'Institut Saint Pierre (étude TRANSITION[8]). Mais également à promouvoir l'activité physique, notamment en mettant en place de véritables programmes de réhabilitation cardiovasculaire comme nous l'avons déjà fait à l'Institut Saint Pierre (étude QUALIREHAB[1]). Ces programmes devraient également se développer pour toutes les pathologies chroniques de l'enfant (asthme, mucoviscidose, oncologie...), ceci afin d'améliorer la qualité de vie de ces enfants.

#### 4. Références

- [1] P. Amedro *et al.*, « Impact of a centre and home-based cardiac rehabilitation program on the quality of life of teenagers and young adults with congenital heart disease: The QUALI-REHAB study rationale, design and methods », *International Journal of Cardiology*, vol. 283, p. 112-118, mai 2019, doi: 10.1016/j.ijcard.2018.12.050.
- [2] Writing Committee *et al.*, « Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations », *European Heart Journal*, vol. 33, n° 23, p. 2917-2927, déc. 2012, doi: 10.1093/eurheartj/ehs221.
- [3] D.-M. Marcadet *et al.*, « French Society of Cardiology guidelines on exercise tests (part 2): Indications for exercise tests in cardiac diseases », *Arch Cardiovasc Dis*, vol. 112, n° 1, p. 56-66, janv. 2019, doi: 10.1016/j.acvd.2018.07.001.
- [4] H. Abassi *et al.*, « Impaired pulmonary function and its association with clinical outcomes, exercise capacity and quality of life in children with congenital heart disease », *International Journal of Cardiology*, mars 2019, doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.069.
- [5] P. Amedro *et al.*, « Correlation between cardio-pulmonary exercise test variables and health-related quality of life among children with congenital heart diseases », *International Journal of Cardiology*, vol. 203, p. 1052-1060, janv. 2016, doi: 10.1016/j.ijcard.2015.11.028.
- [6] P. Amedro *et al.*, « Cardiopulmonary fitness in children with congenital heart diseases versus healthy children », *Heart*, vol. 104, n° 12, p. 1026-1036, 2018, doi: 10.1136/heartjnl-2017-312339.
- [7] D. M. Cooper, D. Weiler-Ravell, B. J. Whipp, et K. Wasserman, « Aerobic parameters of exercise as a function of body size during growth in children », *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, vol. 56, n° 3, p. 628-634, mars 1984.
- [8] O. Werner *et al.*, « Impact of a transition education program on health-related quality of life in pediatric patients with congenital heart disease: study design for a randomised controlled trial », *Health Qual Life Outcomes*, vol. 19, n° 1, p. 23, déc. 2021, doi: 10.1186/s12955-021-01668-1.

## II. ARTICLE SCIENTIFIQUE

### 1. Title

**Predictors of cardiopulmonary fitness decrease in children with congenital heart disease:**

**A controlled cohort study**

**Short-title: CPET follow-up paediatric CHD cohort**

Arthur Gavotto, MD<sup>a,b</sup>; Manon Ladeveze<sup>a</sup>; Helena Huguet, MSc<sup>c,d</sup>; Sophie Guillaumont, MD<sup>a,f</sup>  
; Marie-Christine Picot, MD, PhD<sup>c,d</sup>; Stefan Matecki, MD, PhD<sup>b,e</sup>; Pascal Amedro, MD, PhD<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Paediatric and Congenital Cardiology Department, M3C Regional Reference CHD Centre, University Hospital, Montpellier, France

<sup>b</sup>PhyMedExp, CNRS, INSERM, University of Montpellier, Montpellier, France

<sup>c</sup>Epidemiology and Clinical Research Department, University Hospital, Montpellier, France

<sup>d</sup>Clinical Investigation Centre, INSERM U1411, Montpellier University Hospital, University of Montpellier, Montpellier, France

<sup>e</sup>Paediatric Functional Exploration Laboratory, Physiology Department, University Hospital, Montpellier, France

<sup>f</sup>Paediatric Cardiology and Rehabilitation Unit, Saint-Pierre Institute, Palavas-Les-Flots, France

### **Corresponding author**

Dr. Arthur Gavotto, Paediatric and Congenital Cardiology Department, Montpellier University Hospital, 371 Avenue du Doyen Giraud, 34295 Montpellier, France.

Email: [a-gavotto@chu-montpellier.fr](mailto:a-gavotto@chu-montpellier.fr); tel: +33 4 67 33 66 39; fax: +33 4 37 33 21 29.

The authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

**Declarations of interest:** the authors have no competing interests to declare.

**Keywords:** congenital heart disease; VO<sub>2</sub>; cardio-pulmonary exercise test; paediatrics; physical capacity

**Words count:** 3167



## 2. Abstract

### Objective

We aimed to evaluate the evolution in cardiopulmonary fitness ( $VO_{2max}$ ), measured by cardiopulmonary exercise test (CPET), of children with CHD compared to matched healthy controls and identify predictors of  $VO_{2max}$  change in this specific population.

### Method

This longitudinal multicentre cohort study was carried out from 2010 to 2020. Starting to an initial study comparing children with CHD to controls, we included CHD patients from this cohort who had a second CPET at least 1 year after the first as part of their follow-up.

### Results

We included 936 children, 296 in the CHD group and 640 controls. Mean time between baseline and final CPET was  $4.4 \pm 1.7$  years. After matching on age and gender and adjustment on age and BMI, the mean  $VO_{2max}$  predicts difference between CHD and matched controls was  $10.6 \pm 1.0\%$  at baseline CPET and  $19.1 \pm 1.3\%$  at final CPET. In the CHD group, the percentage of subjects with  $VO_{2max} < 80\%$  of  $VO_{2max}$  predicts were significantly higher in the final compared to baseline CPET (51.4% vs 20.3%;  $P < 0.01$ ). The mean annual decrease was significantly worse in the CHD group than control ( $-1.88 \pm 0.19\%$  of  $VO_{2max}$  predicts/year vs.  $-0.44 \pm 0.27\%$  of  $VO_{2max}$  predicts/year,  $P < 0.01$ , respectively). In multivariate analyse, the predictors of  $VO_{2max}$  annual decrease were male gender, a high initial  $VO_{2max}$ , a high BMI, the number of cardiac surgical procedures  $\geq 2$ .

## **Conclusion**

The annual decline in  $VO_{2\max}$  was significantly greater in patients with CHD. This study highlighted the importance of monitoring patients with CHD in adolescence and promoting cardiovascular rehabilitation.

## **Key questions**

- **What is already known about this subject?**

In cross sectional study the aerobic capacity of children with congenital heart disease seems to decrease with age. The number of longitudinal studies is very limited.

- **What does this study add?**

We observed that the annual  $VO_{2\max}$  decreased 4 times faster for patients with CHD compared to the controls. The predictors  $VO_{2\max}$  annual decrease were male gender, a high initial  $VO_{2\max}$ , a higher BMI, and the number of cardiac surgical procedures  $\geq 2$ .

- **How might this impact on clinical practice?**

Children with CHD should be monitored during adolescence. Physical activities should be promoted, especially for those with negative baseline predictive factors.

### 3. Introduction

With an incidence of 1%, congenital heart disease (CHD) is the leading cause of congenital anomalies at birth. Medical advances in CHD have transferred the mortality from childhood to adulthood and there are currently more adults than children with CHD [1]. After focusing on survival, more attention has been given to health-related quality of life and secondary prevention in the CHD population. Indeed, sedentary lifestyle, obesity [2], and increased cardiovascular risks [3] have become a major health issue, in patients with CHD.

Among the various strategies to prevent additional cardiovascular comorbidities in CHD, the promotion of physical activity from an early age is probably one of the most effective [4]. Indeed, early onset of physical deconditioning in children with CHD [5] may result in impaired aerobic fitness and health-related quality of life [6]. Parental and social barriers to physical activity in the paediatric CHD population have been observed, even after successful cardiac surgical repair and despite the absence of any sports restriction [4]. Therefore, currently most children with CHD are encouraged to follow the World Health Organization (WHO) guidelines on physical activity [7], or to undergo cardiac rehabilitation programs [8].

It is therefore necessary to identify, as early as possible, the children with CHD who are most at risk of muscular deconditioning. However, their clinical identification remains difficult, as most children with CHD are not limited in their daily exercise activity [9]. As a result, objective assessment of aerobic fitness by cardiopulmonary exercise test (CPET) progressively took a prominent place in the following up of paediatric CHD population [5,10–12].

In adult heart failure, CPET parameters, such as maximum oxygen uptake ( $VO_{2max}$ ) and ventilatory efficiency (VE/ $VCO_2$  slope) have a prognostic value [13]. However, in the paediatric CHD population, the evolution of cardiopulmonary fitness over time, as well as its

predictors have been scarcely evaluated in cross-sectional studies[5,10], and suggested a decrease over time but need to be confirmed in large longitudinal cohort studies.

Thus, the aim of this longitudinal study is, for the first time, to evaluate in a large cohort, the change in cardiopulmonary fitness over time of children with CHD in comparison to matched healthy controls and to better identify predictors of  $VO_{2max}$  change in this specific population.

#### **4. Method**

##### ***Study design***

This longitudinal cohort study was carried out from November 2010 to September 2020 in two paediatric CPET laboratories (centre 1: M3C Regional Paediatric and Congenital Cardiology Centre, Montpellier University Hospital, France; centre 2: Paediatric Cardiology and Rehabilitation Centre, Saint-Pierre Institute, Palavas-Les-Flots, France).

##### ***Study population***

Two groups were identified: children with CHD group and the control children. All subjects were recruited in one of the two CPET laboratories during the study period.

CHD were recruited from an initial baseline population which previously participated in a cross-sectional control study including CPET with  $VO_{2max}$  [5]. We proposed to each of them during their annual following up, to participate in this longitudinal study by agreeing to perform a second CPET, at least one year apart from the first one previously reported in our first cross-sectional study.

For CHD children, two classifications were used to define the type of malformation: the anatomical and clinical classification of congenital heart diseases (ACC-CHD) [14] and the congenital heart disease anatomy and physiological classification [15]. The following clinical data were collected at baseline: gender, age, weight (kilograms, kg), size (centimetres, cm),

body mass index (BMI, kg/m<sup>2</sup>), medical treatments, number and type of cardiac surgical and catheter procedures, and genetic anomalies (Down, DiGeorge, Noonan, and Williams syndromes). The following echocardiographic data were collected: systemic ventricle systolic ejection fraction (altered if < 55%), right ventricle hypertension (right ventricle systolic pressure > 1/3 of systemic systolic pressure), left and/or right outflow tract obstacle (peak and mean Doppler velocity), valvular regurgitation (mild, moderate, or severe), and/or stenosis (peak and mean Doppler velocity).

The control group consisted of children referred for a no severe functional symptom linked to exercise (murmur, palpitation or dyspnoea) or for a medical sports certificate. These subjects were classified in the control group after a completely normal check-up, including physical examination, ECG, echocardiography and spirometry. Children with any chronic disease, medical condition (cardiac, neurological, respiratory, muscular or renal), or medical treatment and those requiring any further specialised medical consultation were not eligible. The 302 patients from the first study were recovered, and the patients corresponding to the inclusion criteria were included over the period 2015-2020. These controlled patients only had one CPET.

### *CPET procedures*

As in our similar paediatric exercise physiology studies, CPET procedures in both centres were harmonised before the study started [5,6,10,11]. Both CPET laboratories used the same technical devices: paediatric face masks (Hans Rudolph, Shawnee, Kansas, USA), a calibrated gas analyser (Oxycon Pro, Jaeger, Erich Jaeger, Hoechberg, Germany), breath-to-breath measurement software (Windows V.98, Jaeger), 12-lead ECG equipment (CardioSoft, GE Healthcare, Little Chalfont, UK), a pulse oximeter (Nellcor, Medtronic, Fridley, Minnesota, USA) and a manual sphygmomanometer with adapted paediatric cuffs. In 2015, the centre 1 changed their CPET equipment: calibrated gas analyser (Quark CPET, Cosmed Srl, Pavonina di Albano, Italy), breath-to-breath measurement software (Windows 10, Omnia, Cosmed), 12-

lead ECG equipment (Norav Medical, Mainz-Kastel, Germany) and pulse oximeter (Nonin Medical Inc., Plymouth, MN 55441 USA).

Spirometry was systematically performed before the exercise test with a flow volume curve and measurement of forced expiratory volume in 1 s (FEV1), forced vital capacity (FVC) and the FEV1/FVC ratio (FEV1%), and were expressed as Z-scores from the spirometry reference equations [16].

Both centres used the same CPET paediatric cycle ergometer protocol adapted to children to obtain a homogeneous incremental overall duration between 8 to 12 minutes: a 1-minute rest; a 3-minute warm-up (10 to 20 watts) in increments of 10, 15, or 20 watts each minute; a pedalling rate of 60 to 80 revolutions per minute; a 3-minute active recovery (20 watts); and a 2-minute rest. When the  $VO_{2max}$  did not reach a plateau, the peak  $VO_2$  was collected, as usual in paediatrics [5].

The ventilatory anaerobic threshold (VAT) was measured using Beaver's method [17].  $VO_{2max}$  and VAT values were normalised in a percentage of the predicted  $VO_{2max}$  using normal values from Cooper et al. [18]. We considered that a  $VO_{2max}$  value  $< 80\%$  of predicted  $VO_{2max}$  was in favour of cardiopulmonary fitness impairment and a VAT value  $< 50\%$  of predicted  $VO_{2max}$  was in favour of muscular deconditioning, in reference with reported values in adults and children [19]. The ventilatory efficiency (VE/ $VCO_2$  slope), determined using linear regression of minute ventilation (VE) and  $CO_2$  production ( $VCO_2$ ) obtained during incremental exercise. The VE/ $VCO_2$  slope was measured from the beginning of incremental exercise (after the warm-up period) to maximum exercise [10].

### ***Formal aspects***

The study was conducted in compliance with the Good Clinical Practices and Declaration of Helsinki principles. The South Mediterranean IV Ethics Committee, Montpellier, France approved the study (2009-A00423-54) for the baseline population, and the Institutional Review

Board, Montpellier University Hospital, France provided additional approval for the cohort study design (reference number 2019\_IRB-MTP\_10-21). The study was registered on ClinicalTrials.gov (NCT01202916 for the baseline population, NCT04815577 for the cohort study). Informed consent was obtained from all parents or legal guardians.

### *Statistics*

The study population was described with means and standard deviations (SD) for quantitative variables and with number and percentages for qualitative ones. The main baseline characteristics of children who performed only the baseline CPET assessment were compared with the children enrolled in the cohort study. The Student's t-test was used when the distribution was gaussian and the Mann-Whitney otherwise. For qualitative variables, the X<sup>2</sup> test or Fisher's exact test were used.

For a given CHD case, all the controls with the same gender and age (exact year of age) were matched. The case and his (or her) matched-controls were considered as a cluster. Therefore, to compare CPET parameters between the two groups at baseline and then at final assessment, mixed models were performed in which the clusters were introduced as a random effect and, BMI and age as fixed effects (age effect remaining significant despite matching).

The change of CPET parameters between baseline and final assessment was compared, in the CHD group, with paired tests (Mac Nemar test and paired- Student or Wilcoxon test).

The change in VO<sub>2max</sub> and in the percentage of predicted VO<sub>2max</sub> were compared between CHD and control groups using mixed models with cluster (intercept) and age (slope) as random effect and group, age, interaction age x group (to test the differences in changes over time between groups), BMI and gender as fixed effects. The interaction age x group being significant for VO<sub>2max</sub>, the LS-means were estimated separately in CHD and control groups.

To determine in the CHD group, the predictors of change in VO<sub>2max</sub>, a multivariate linear regression was performed. All clinically relevant variables identified in the cross-sectional

study were included in the model [5]. The best method to select variables was determined using leave-one-out cross-validation (LOO). Finally, a forward selection based on the Bayesian Information Criterion (BIC) was applied. No collinearity between variables was detected with variance inflation factors. The normality of residues in the final model was tested using the Shapiro-Wilk test.

The statistical significance was set at 0.05 and analyses were performed using software SAS Enterprise Guide, version 7.13 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

## **5. Results**

### ***Population***

During the study period, a total of 936 children were included, 296 in the CHD group (N=129 female) and 640 controls (N=299 female). In the CHD group, the time between the baseline and final CPET assessments was  $4.4 \pm 1.7$  years. No families refused to participate. No side effects or complications during the exercise tests were reported. The main demographic data of CHD and control groups at baseline and final CPET assessments are reported in Table 1.

In the CHD group, from the initial baseline population (N=496), 200 children were not included in the cohort study (no indication retained by the clinician or lost to follow-up). Comparing to patients included in this study, the excluded patients were older ( $13.5 \pm 3.2$  vs  $11.8 \pm 3.1$  years;  $P < 0.01$ ), had less severe CHD according to classification ACHD Anatomy ( $p < 0.01$ ) and had less cardiac surgery ( $p < 0.01$ ).

The subgroups in according to ACCH classification and echocardiographic data are summarized in supplementary Table 1.



### ***Baseline and final CPET parameters in CHD and control groups***

Data were reported in table 2. After matching on age and gender and adjustment on age and BMI, we found a significantly lower FVC, FEV1, maximum heart rate and percentage of predicted heart rate in CHD group at the baseline and final assessments.

The  $VO_{2max}$  and the % of  $VO_{2max}$  predicts were lower in the CHD group than control group at baseline CPET and at final CPET. The mean  $VO_{2max}$  difference between the 2 groups was  $4.1 \pm 0.4$  ml/kg/min (or  $10.5 \pm 1.0\%$  of  $VO_{2max}$  predicts) at baseline CPET, and increased to  $7.8 \pm 0.5$  ml/kg/min (or  $19.1 \pm 1.3\%$  of  $VO_{2max}$  predicts) at final CPET. In the CHD group, the percentage of subjects with  $VO_{2max} < 80\%$  of  $VO_{2max}$  predicts were significantly higher in the final compared to baseline CPET ( $51.4\%$  vs  $20.3\%$ ;  $P < 0.01$ ). Moreover, of the 60 CHD patients with  $VO_{2max} < 80\%$  of  $VO_{2max}$  predicts at baseline CPET, 92% remained impaired at final CPET, and more 97 CHD patients (i.e. 41% of patients with normal  $VO_{2max}$  initially) became impaired.

Similar results were found for VAT with a more severe drop between CHD patients and controls at baseline than at final CPET with a mean difference of  $8.3 \pm 0.9\%$  of  $VO_{2max}$  predicts and  $12.5 \pm 1.1\%$  of  $VO_{2max}$  predicts respectively, and a significant increase in deconditioning (VAT  $< 50\%$  of  $VO_{2max}$  predicts) between baseline and final CPET in CHD group ( $16.7\%$  vs  $39.5\%$ ;  $P < 0.01$ ).

### ***$VO_{2max}$ change in CHD versus healthy subjects***

The evolution of annual  $VO_{2max}$  over time in CHD and control groups are reported in Table 3. We observed a decrease in annual  $VO_{2max}$  in both groups, but the mean annual decrease was significantly worse in the CHD group than in control group, using raw values ( $-0.67 \pm 0.07$  mL/Kg/min/year vs.  $-0.06 \pm 0.10$  mL/Kg/min/year,  $P < 0.01$ , respectively) or percent-predicted values ( $-1.88 \pm 0.19\%$  of  $VO_{2max}$  predicts/year vs.  $-0.44 \pm 0.27\%$  of  $VO_{2max}$  predicts/year,

P<0.01, respectively). Similar results were observed by gender as illustrated in Figure 1 (female) and Figure 2 (male).

The greatest magnitude in terms of  $VO_{2max}$  predict annual decrease was observed in the following CHD subgroups, in descending order: the anomalies of the extra-pericardial arterial trunks, the anomalies of the atrioventricular junctions and valve, the transposition of the great arteries and the functionally univentricular hearts.

### ***Predictors of $VO_{2max}$ change in the CHD group***

In both univariate and multivariate analyses (Table 4), the predictors of annual  $VO_{2max}$  decrease were: a) male gender, b) a high initial  $VO_{2max}$ , c) a high BMI, d) the number of cardiac surgical procedures  $\geq 2$ . The final multivariate model explained 31% of the annual  $VO_{2max}$  decrease in the CHD group.

## **6. Discussion**

This multicentric longitudinal study with 296 CHD patients, presented for the first time, natural evolution of cardiopulmonary fitness in children with CHD compared to 640 matched-control children, evaluated for each CHD patients by 2 CPET at a mean interval of  $4.4 \pm 1.7$  years. We observed for all subject an annual decline in  $VO_{2max}$ , which was 4 times greater in CHD children compared to matched controls group ( $-1.88 \pm 0.19$  vs  $-0.44 \pm 0.27$  % of  $VO_{2max}$  predicts/year).

These data corroborate with the results of our initial cross-sectional study suggesting a greater annual  $VO_{2max}$  decline in the same population [5]. Although few data showing the longitudinal evolution of  $VO_{2max}$  in a small number of children with CHD have been previously published, none of them have included a control group. Indeed, Reybrouck et al. only reported in 79 children the evolution of VAT [20], and Muller et al. which evaluated the evolution of the  $VO_{2max}$  of 522 young adults with CHD and found similar data ( $-1.01 \pm 6.83$ % of  $VO_{2max}$

predicts/year) [21]. The other longitudinal previous studies focused on particular CHD such as children with univentricular heart where  $VO_{2max}$  decrease at  $2.6 \pm 2.7\%$  of  $VO_{2max}$  predicts/year [22] or  $1.25 \pm 0.36\%$  of  $VO_{2max}$  predicts/year [23] was observed, which is comparable to our data ( $-2.18 \pm 0.75\%$  of  $VO_{2max}$  predicts/year). Similar studies showed the decline of  $VO_{2max}$  for tetralogy of Fallot [24] or Ebstein's anomalies [25]. Although our study seems to be confirmatory of previous study, cross-sectional studies cannot determine whether a patient with poor exercise function has experienced a progressive decline over time or has always had a similar degree of exercise dysfunction. The only way to detect a progressive change in  $VO_{2max}$  is longitudinal studies with serial exercise testing, in a large number of patients in comparison to a control group [22]. Our study allowed to focus on high-risk CHD poorly described as the anomalies of the extrapericardial arterial trunks (majority of aortic coarctation) and the transposition of the great arteries with arterial switch. Whereas these subgroups had reassuring  $VO_{2max}$  in our first study (mean  $VO_{2max} > 90\%$  at  $VO_{2max}$  predicts) [5]. This new element underlines the interest of following our children with CHD in time even with a reassuring initial CPET.

In our initial cross-sectional study [5], we gave a reassuring message concerning CHD children, explaining that  $VO_{2max}$  was weakly impaired with a mean overall value of 93% of  $VO_{2max}$  predicts. With this longitudinal study, we showed that 4 years later, the  $VO_{2max}$  had dropped significantly with an average of  $VO_{2max}$  ( $82.7 \pm 17.2\%$  of  $VO_{2max}$  predicts) which is close to hypothetical pathological value ( $VO_{2max} < 80\%$  of  $VO_{2max}$  predicts) and more than 50% of our CHD children presented a  $VO_{2max}$  below this threshold value signing the cardiopulmonary fitness impairment. We also showed that children with an initial low  $VO_{2max}$  did not improve their value over time, and more specifically, during the adolescence. During this period, a burst of sexual hormone appear, which is a pivotal period for body size growth and aerobic metabolism development, with a maximum level for  $VO_{2max}$ , reached at the end of

adolescence [26] including heart contractile function adaptation to exercise which is very poor in healthy prepubertal children and improves with growth [27].

Concerning the clinical determinants associated to the decreased of annual  $VO_{2max}$ , we found an association with male gender, the high BMI at baseline, the number of cardiac surgical procedures upper or equal than two and the high  $VO_{2max}$  (% predicts) at baseline. Our results emphasised the importance of cardiopulmonary rehabilitation programs that are emerging [8], and the interest of transition programs[28] in order to continue the following up of these CHD patients who become adults. The male gender and number of cardiac surgical procedures cannot be modified but will raise awareness of the follow-up for the patients concerned. On the other hand, the notion of a high BMI from the baseline is very important to take into consideration because a preventive action can be taken, in particular with rehabilitation programs which offer dietary follow up [8]. The overweight/obesity represents today a major public health problem in paediatric, especially for children with CHD[2]. Indeed, these specific children present a defect of fat oxidation, which is not improved with growth during adolescence [29], a defect which must be taken into account for cardiopulmonary rehabilitation programs. The lifestyle is problematic in chronic diseases and has an influence in the physical capacity development and quality of life of these future adults. Our study showed that most of our patients presented muscle deconditioning (39% had abnormal VAT at final CPET) which is an indirect indicator of a sedentary lifestyle. Our study strengthened the urgent necessity for prescription and supervision of physical activity to patients with CHD, according to the European Society of Cardiology (ESC) [30].

### **Study limitations**

This is a retrospective study, with heterogenous group of CHD patients; however, this heterogeneity is representative of general CHD population and allowed us to include a large

number of children. Concerning specific CHD subgroups, the most serious CHD surely contribute to overestimate the overall  $VO_{2max}$  decrease in all CHD population, considering that these patients are more compliant to accept to their clinical follow-up.

Concerning the control group, it was recruited at hospital and may not be considered as healthy as if they were recruited from the general population. However, all of them present a normal clinical evaluation. Another assumed limitation, in the control group was that the controls had only one CPET evaluation and not two successive evaluations through the time.

## 7. Conclusion

The annual  $VO_{2max}$  decreased 4 times faster for patients with CHD compared to the controls. In 4 years of follow-up, our patients with CHD had gone from 20% to more 50% of cardio-pulmonary impairment. The CHD most severely affected by this drop in  $VO_{2max}$  were aortic coarctation, Ebstein's anomaly and atrio-ventricular septal defect, the transposition of the great arteries with arterial switch and single ventricle. We showed that the factors associated with the decreased of annual  $VO_{2max}$  was male gender, the high BMI at baseline, the number of cardiac surgical procedures upper or equal than two and the high  $VO_{2max}$  (% predicts) at baseline.

This study emphasized the need for monitoring patients with CHD, especially during adolescence, and to promote the cardiovascular rehabilitation and transition to adulthood programs.

**Acknowledgments:** We thank our CPET technicians for their work: Anne Requirand, Annie Auer, Amandine Marquina, and Christelle Sarran.

**Contributorship:**

*Study concept and design:* Pascal Amedro, Arthur Gavotto, Manon Ladeveze.

*Acquisition, analysis, or interpretation of data:* Pascal Amedro, Arthur Gavotto, Helena Huguet, Marie-Christine Picot, Stefan Matecki, Manon Ladeveze.

*Drafting of the manuscript:* Manon Ladeveze, Pascal Amedro, Arthur Gavotto.

*Critical revision of the manuscript for important intellectual content:* All authors.

*Statistical analysis:* Marie-Christine Picot, Helena Huguet.

*Obtained funding:* Pascal Amedro.

*Administrative, technical, or material support:* Pascal Amedro, Arthur Gavotto.

*Study supervision:* Pascal Amedro.

*Sources of funding:* The clinical research unit of the department of paediatrics, Montpellier University Hospital, funded this study.

**Competing interests:** None.

## 8. References

- 1 Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, *et al.* Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation* 2007;**115**:163–72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224
- 2 Cohen MS. Clinical practice: the effect of obesity in children with congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 2012;**171**:1145–50. doi:10.1007/s00431-012-1736-2
- 3 de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, *et al.* Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;**139**:e603–34. doi:10.1161/CIR.0000000000000618
- 4 Longmuir Patricia E., Brothers Julie A., de Ferranti Sarah D., *et al.* Promotion of Physical Activity for Children and Adults With Congenital Heart Disease. *Circulation* 2013;**127**:2147–59. doi:10.1161/CIR.0b013e318293688f
- 5 Amedro P, Gavotto A, Guillaumont S, *et al.* Cardiopulmonary fitness in children with

- congenital heart diseases versus healthy children. *Heart* 2018;**104**:1026–36.  
doi:10.1136/heartjnl-2017-312339
- 6 Amedro P, Picot MC, Moniotte S, *et al.* Correlation between cardio-pulmonary exercise test variables and health-related quality of life among children with congenital heart diseases. *International Journal of Cardiology* 2016;**203**:1052–60.  
doi:10.1016/j.ijcard.2015.11.028
- 7 OMS | Recommandations mondiales en matière d'activité physique pour la santé. WHO. [https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet\\_recommendations/fr/](https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/fr/) (accessed 13 Dec 2020).
- 8 Amedro P, Gavotto A, Legendre A, *et al.* Impact of a centre and home-based cardiac rehabilitation program on the quality of life of teenagers and young adults with congenital heart disease: The QUALI-REHAB study rationale, design and methods. *Int J Cardiol* 2019;**283**:112–8. doi:10.1016/j.ijcard.2018.12.050
- 9 Müller J, Böhm B, Semsch S, *et al.* Currently, children with congenital heart disease are not limited in their submaximal exercise performance. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;**43**:1096–100. doi:10.1093/ejcts/ezs712
- 10 Gavotto A, Huguet H, Picot M-C, *et al.* The  $\dot{V}_e/\dot{V}_{CO_2}$  slope: a useful tool to evaluate the physiological status of children with congenital heart disease. *J Appl Physiol (1985)* 2020;**129**:1102–10. doi:10.1152/jappphysiol.00520.2020
- 11 Gavotto A, Vandenberghe D, Abassi H, *et al.* Oxygen uptake efficiency slope: a reliable surrogate parameter for exercise capacity in healthy and cardiac children? *Arch Dis Child* 2020;**105**:1167–74. doi:10.1136/archdischild-2019-317724
- 12 Hager A, Hess J. Comparison of health related quality of life with cardiopulmonary exercise testing in adolescents and adults with congenital heart disease. *Heart* 2005;**91**:517–20. doi:10.1136/hrt.2003.032722
- 13 Arena R, Myers J, Aslam SS, *et al.* Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *American Heart Journal* 2004;**147**:354–60.  
doi:10.1016/j.ahj.2003.07.014
- 14 Houyel L, Khoshnood B, Anderson RH, *et al.* Population-based evaluation of a suggested anatomic and clinical classification of congenital heart defects based on the International Paediatric and Congenital Cardiac Code. *Orphanet J Rare Dis* 2011;**6**:64.  
doi:10.1186/1750-1172-6-64
- 15 Stout KK, Daniels CJ, Abouhosn JA, *et al.* 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;**139**:e698–800. doi:10.1161/CIR.0000000000000603
- 16 Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, *et al.* Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;**40**:1324–43. doi:10.1183/09031936.00080312
- 17 Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986;**60**:2020–7.  
doi:10.1152/jappl.1986.60.6.2020
- 18 Cooper DM, Weiler-Ravell D, Whipp BJ, *et al.* Aerobic parameters of exercise as a function of body size during growth in children. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1984;**56**:628–34.
- 19 American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**:211–77. doi:10.1164/rccm.167.2.211
- 20 Reybrouck T, Rogers R, Weymans M, *et al.* Serial cardiorespiratory exercise testing in patients with congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 1995;**154**:801–6.

doi:10.1007/BF01959785

21 Müller J, Ewert P, Hager A. Only slow decline in exercise capacity in the natural history of patients with congenital heart disease: A longitudinal study in 522 patients. *Eur J Prev Cardiol* 2015;**22**:113–8. doi:10.1177/2047487313505242

22 Giardini A, Hager A, Pace Napoleone C, *et al.* Natural history of exercise capacity after the Fontan operation: a longitudinal study. *Ann Thorac Surg* 2008;**85**:818–21.

doi:10.1016/j.athoracsur.2007.11.009

23 Fernandes SM, McElhinney DB, Khairy P, *et al.* Serial cardiopulmonary exercise testing in patients with previous Fontan surgery. *Pediatr Cardiol* 2010;**31**:175–80.

doi:10.1007/s00246-009-9580-5

24 Kipps AK, Graham DA, Harrild DM, *et al.* Longitudinal Exercise Capacity of Patients With Repaired Tetralogy of Fallot. *The American Journal of Cardiology* 2011;**108**:99–105.

doi:10.1016/j.amjcard.2011.02.349

25 Kipps AK, Graham DA, Lewis E, *et al.* Natural history of exercise function in patients with Ebstein anomaly: A serial study. *American Heart Journal* 2012;**163**:486–91.

doi:10.1016/j.ahj.2011.12.006

26 Rutenfranz J, Lange Andersen K, Seliger V, *et al.* Maximal aerobic power affected by maturation and body growth during childhood and adolescence. *Eur J Pediatr* 1982;**139**:106–12. doi:10.1007/BF00441491

27 Rodrigues ACT, de Melo Costa J, Alves GB, *et al.* Left ventricular function after exercise training in young men. *Am J Cardiol* 2006;**97**:1089–92.

doi:10.1016/j.amjcard.2005.10.055

28 Werner O, Bredy C, Lavastre K, *et al.* Impact of a transition education program on health-related quality of life in pediatric patients with congenital heart disease: study design for a randomised controlled trial. *Health Qual Life Outcomes* 2021;**19**:23.

doi:10.1186/s12955-021-01668-1

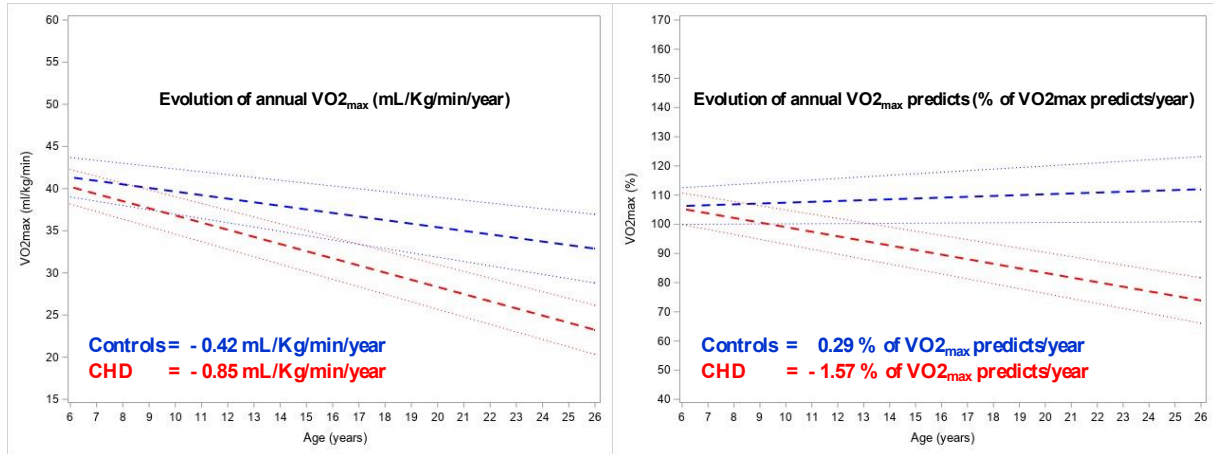
29 Brandou F, Savy-Pacaux AM, Marie J, *et al.* Comparison of the type of substrate oxidation during exercise between pre and post pubertal markedly obese boys. *Int J Sports Med* 2006;**27**:407–14. doi:10.1055/s-2005-865751

30 Pelliccia A, Sharma S. The 2020 ESC Guidelines on Sport Cardiology. *Eur Heart J* 2021;**42**:5–6. doi:10.1093/eurheartj/ehaa734



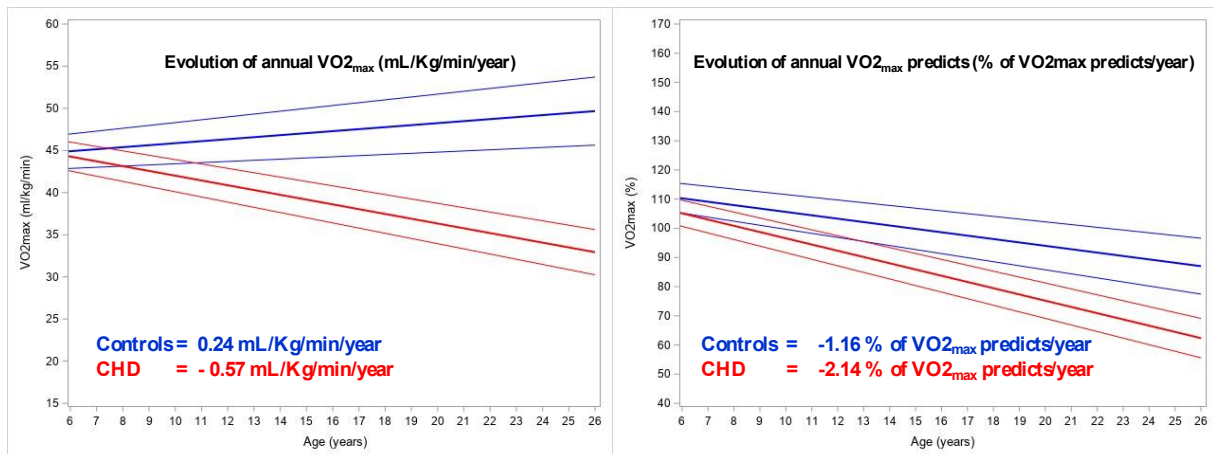
## 9. Figures and Tables

**Figure 1. comparison of annual evolution of  $VO_{2max}$  in female CHD and control subjects**



Legend: the left figure illustrates the annual evolution in  $VO_{2max}$  (in mL/Kg/min/year) and the right figure shows the annual evolution in  $VO_{2max}$  predicts (% of  $VO_{2max}$  predicts/year).

**Figure 2. comparison of annual evolution of  $VO_{2max}$  in male CHD and control subjects**



Legend: the left figure illustrates the annual evolution in  $VO_{2max}$  (in mL/Kg/min/year) and the right figure shows the annual evolution in  $VO_{2max}$  predicts (% of  $VO_{2max}$  predicts/year).

**Table 1. Main demographic data of CHD and control groups at baseline and final CPET assessments.**

	Baseline CPET			Final CPET		
	CHD	Controls	P*	CHD	Controls	P*
N	296	640		296	489	
Age ( <i>years</i> )	11.8 ±3.1	11.8 ± 4.5	0.03	16.2 ±2.4	14.1 ±3.0	< 0.01
Height ( <i>cm</i> )	146.7 ±16.9	150.2 ±23.6	< 0.01	163.5 ±11.8	161.4±14.1	< 0.01
Weight ( <i>kg</i> )	40.7 ±13.9	41.4 ±19.0	0.17	56.2 ±11.9	49.7 ±14.2	< 0.01
BMI ( <i>kg/m<sup>2</sup></i> )	18.3 ±2.7	17.8 ±3.3	<0.01	20.8 ±2.8	18.8 ±3.3	< 0.01
Sex ratio ( <i>male/female</i> )	1.3	1.1	0.37	1.3	1.3	0.83

Legend: BMI, body mass index. CHD, congenital heart disease. Values are mean ± standard deviation.

\*Comparison between CHD and the age and gender-matched controls (random cluster).

**Supplementary Table 1. Echocardiographic data in CHD subgroups**

ACC-CHD group	N	LVEF<55% (n,%)	RVSP>35 mmHg (n,%)	TR (n,%)	PR (n,%)	RVOT obstacle (n,%)	MR (n,%)	AR (n,%)	LVOT obstacle (n,%)
1 Heterotaxy	3	1 (33)	0 (0)	1 (33)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2 Anomalies of the venous return	9	1 (11)	1 (11)	0 (0)	0(0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
3 Anomalies of the atria and interatrial communications	15	0 (0)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	0 (0)
4 Anomalies of the atrioventricular junctions and valves	18	0 (0)	2 (11)	5 (28)	0 (0)	0 (0)	4(22)	0 (0)	2 (11)
5 Complex anomalies of atrioventricular connections	2	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
6 Functionally univentricular heart	18	4 (22)	0 (0)	2 (11)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
7 Ventricular septal defects	21	0 (0)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	1 (5)
8.1 Transposition of the great arteries	45	1 (2)	5 (11)	0 (0)	3 (7)	6 (13)	0 (0)	2 (4)	1 (2)
8.2 Tetralogy of Fallot; truncus arteriosus; pulmonary atresia; double outlet right ventricle	60	1 (2)	20 (33)	1 (2)	33 (55)	8 (13)	1 (2)	5 (8)	0 (0)
8.5 Aortic valve stenosis; Shone syndrome	30	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15 (50)	15 (50)
8.6 Pulmonary valve stenosis	28	0 (0)	6 (21)	1 (4)	7 (25)	13 (46)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

**Table 2. Baseline and final CPET parameters in CHD and control groups.**

	Baseline CPET			Final CPET			
	CHD	Controls	P*	CHD	Controls	P*	P**
N	296	640		296	489		
FEV1 (Z-score)	-0.60 ±1.11	0.04 ±1.11	< 0.01	-0.96 ±1.24	-0.08 ± 1.19	<0.01	<0.01
FVC (Z-score)	-0.57 ± 1.28	0.04 ±1.28	< 0.01	-0.84 ±1.45	-0.07 ± 1.39	<0.01	<0.01
FEV1/FVC (Z-score)	0.11 ± 1.21	0.04 ± 1.24	0.44	-0.07 ± 1.35	0.01 ± 1.29	0.49	0.01
Peak heart rate ( <i>beats per minute</i> )	174 ± 13	188 ± 12	< 0.01	175 ± 15	188 ± 14	<0.01	0.45
Percentage of predicted peak heart rate (%)	83.4 ± 6.2	90.3 ± 5.9	< 0.01	84.8 ± 7.3	91.2 ± 7.1	<0.01	<0.01
RER	1.11 ± 0.09	1.16 ± 0.10	< 0.01	1.19 ± 0.11	1.19 ± 0.11	0.91	<0.01
Maximum load (W)	133.0 ± 41.8	142.2 ± 50.5	0.03	148.3 ± 47.4	152.3 ± 48.0	0.40	<0.01
VO <sub>2max</sub> (ml/kg/min)	38.9 ± 7.0	43.0 ± 8.2	< 0.01	34.3 ± 8.4	41.3 ± 8.4	<0.01	<0.01
VO <sub>2max</sub> predicts (%)	95.3 ± 15.6	105.9 ± 16.8	< 0.01	82.7 ± 17.2	101.8 ± 16.7	<0.01	<0.01
VO <sub>2max</sub> predicts <80% (n/%)	60 (20.3)	28 (4.4)	< 0.01	152 (51.4)	28 (5.7)	< 0.01	< 0.01
VAT predicts (%)	65.8 ± 13.4	74.0 ± 13.7	< 0.01	57.4 ± 14.2	69.9 ± 13.6	<0.01	<0.01
VAT predicts <50% (n/%)	49 (16.6)	16 (2.5)	< 0.01	116 (39.3)	16 (3.3)	<0.01	<0.01

Legend: CHD, congenital heart disease. CPET, cardio-pulmonary exercise test. FEV1, forced expiratory volume in 1 second. FVC, forced vital capacity. FEV1/FVC, Tiffeneau index. RER, respiratory exchange ratio. Values are mean  $\pm$  standard deviation or N (%).

\* Comparisons between CHD and the age and gender matched controls (random cluster) with adjustment for age and BMI.

\*\* Paired comparisons between baseline and final CPET assessments in the CHD group.

**Table 3. Change in VO<sub>2</sub><sub>max</sub> in CHD and control groups.**

	N <sub>CHD</sub> /N <sub>Controls</sub>	VO <sub>2</sub> <sub>max</sub> change (mL/Kg/min/year)			% of predicted VO <sub>2</sub> <sub>max</sub> change (%/year)		
		CHD	Controls	<i>P</i> *	CHD	Controls	<i>P</i> *
Total	296/640	-0.67 ± 0.07 **	-0.06 ± 0.10	<0.01	-1.88 ± 0.19 **	-0.44 ± 0.27	<0.01
Gender							
Female	129/299	-0.85 ± 0.11 **	-0.42 ± 0.15 **	0.01	-1.57 ± 0.29 **	0.29 ± 0.41	<0.01
Male	167/341	-0.57 ± 0.10 **	0.24 ± 0.14	<0.01	-2.14 ± 0.25 **	-1.16 ± 0.34 **	0.01
ACC-CHD group							
1 Heterotaxy	3/640	-	-	-	-	-	-
2 Anomalies of the venous return	9/640	-0.62 ± 0.32	-0.17 ± 0.13	0.16	-1.58 ± 0.83	-0.75 ± 0.33 **	0.32
3 Anomalies of the atria and interatrial communications	15/640	-0.47 ± 0.34	-0.09 ± 0.13	0.29	-1.86 ± 0.80 **	-0.37 ± 0.34	0.07
4 Anomalies of the atrioventricular junctions and valves	18/640	-1.10 ± 0.34 **	-0.10 ± 0.13	0.01	-2.62 ± 0.94 **	-0.64 ± 0.34	0.04
5 Complex anomalies of atrioventricular connections	2/640	-	-	-	-	-	-
6 Functionally univentricular hearts	18/640	-0.81 ± 0.23 **	-0.07 ± 0.13	<0.01	-2.18 ± 0.75 **	-0.55 ± 0.34	0.05
7 Ventricular septal defects	21/640	-0.72 ± 0.32 **	-0.15 ± 0.13	0.09	-1.83 ± 0.79 **	-0.68 ± 0.32 **	0.16
8.1 Transposition of the great arteries	45/640	-0.67 ± 0.20 **	-0.10 ± 0.12	0.01	-2.22 ± 0.51 **	-0.56 ± 0.30	<0.01
8.2 Tetralogy of Fallot; truncus arteriosus; pulmonary atresia; double outlet right ventricle	60/640	-0.60 ± 0.16 **	-0.06 ± 0.12	<0.01	-1.74 ± 0.44 **	-0.43 ± 0.31	0.01
8.5 Aortic valve stenosis; Shone syndrome	30/640	-0.42 ± 0.20 **	-0.14 ± 0.12	0.20	-1.50 ± 0.55 **	-0.59 ± 0.31	0.12
8.6 Pulmonary valve stenosis	28/640	-0.63 ± 0.25 **	-0.10 ± 0.13	0.05	-1.66 ± 0.67 **	-0.54 ± 0.33	0.11
9 Anomalies of the extrapericardial arterial trunks	42/640	-1.05 ± 0.19 **	-0.12 ± 0.12	<0.01	-3.22 ± 0.50 **	-0.52 ± 0.31	<0.01
10 Congenital anomalies of the coronary arteries	5/640	-	-	-	-	-	-

Legend: ACC-CHD, anatomical and clinical classification of congenital heart diseases. CHD, congenital heart disease. SD, standard deviation.

\* Test interaction age×group in model adjusted on gender and BMI.

\*\* Significant VO<sub>2</sub><sub>max</sub> variation (β coefficient) according to age (*P* < 0.05).

**Table 4. Explanatory variables of annual VO<sub>2max</sub> predict (%/year) change in the CHD group**

Variables	Description	Univariate analysis	Multivariate analysis (N = 296)
		<i>r</i>	<i>P</i> value
Age (years)		0.26	<0.01
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		-0.25	<0.01
FVC at baseline		0.21	<0.01
FEV1/FVC at baseline		-0.10	0.09
VO <sub>2max</sub> (% predicts) at baseline		-0.50	<0.01
VAT (% of VO <sub>2max</sub> predicts) at baseline		-0.40	<0.01
VE/VCO <sub>2</sub> slope at baseline		-0.09	0.88
Number of cardiac surgical procedures		0.01	0.90
Number of cardiac catheter procedures		-0.02	0.27
		<b>% of predicted VO<sub>2max</sub> change (%/year)</b>	
		<b>Mean ± SD</b>	
Gender	Girls	-2.9±2.6	0.09
	Boys	-3.8±4.9	
Classification I,II,III	I	-3.4±4.1	0.83
	II	-3.6±4.1	
	III	-3.2±4.9	
Right ventricle systolic hypertension	No	-3.4±4.6	0.87
	Yes	-3.5±4.9	
Left ventricular outflow tract obstacle	No	-3.5±4.7	0.39
	Yes	-2.6±3.2	
Right ventricular outflow tract obstacle	No	-3.4±4.8	0.63
	Yes	-3.8±3.4	
Right ventricular outflow tract regurgitation	No	-3.4±4.6	0.85
	Yes	-3.3±4.6	
Cardiac surgical procedures	No	-3.7±4.2	0.49
	Yes	-3.3±4.5	
Number of cardiac surgical procedures	0	-3.7±4.2	0.74
	1	-3.3±4.6	
	≥ 2	-3.5±4.1	
Cardiac catheter procedures	No	-3.5±4.2	0.62
	Yes	-3.2±4.9	

Number of cardiac catheter procedures	0	-3.5±4.2	0.17
	1	-3.7±4.5	
	≥ 2	-1.5±6.2	
Medical treatment	No	-3.5±4.4	0.47
	Yes	-3.0±4.2	
Beta blockers	No	-3.4±4.4	0.90
	Yes	-3.3±3.9	
ACE inhibitors	No	-3.4±4.4	0.89
	Yes	-3.6±4.9	
Genetic anomalies	No	-3.5±4.7	0.47
	Yes	-2.6±2.9	

Legend: ACE inhibitors, angiotensin converting enzyme inhibitors. BMI, body mass index. CHD, congenital heart disease. FEV1/FVC, normalized Tiffeneau index. FVC, normalized forced vital capacity. SD: standard deviation.



## **R ÉSUM É**

### **Objectif**

Notre objectif était d'évaluer l'évolution de l'aptitude aérobie (VO<sub>2</sub>max), mesurée par un test d'effort cardio-respiratoire, chez des enfants atteints de cardiopathie congénitale par rapport à des témoins sains appariés. Notre objectif secondaire était d'identifier des facteurs prédictifs de la diminution de la VO<sub>2</sub>max dans cette population spécifique.

### **Méthode**

Cette étude de cohorte longitudinale multicentrique a été réalisée de 2010 à 2020. En partant d'une première étude comparant des enfants atteints de cardiopathie congénitale à des témoins, nous avons inclus les patients avec cardiopathie congénitale de cette cohorte ayant eu une deuxième épreuve d'effort à plus d'un an d'intervalle de la première.

### **Résultats**

Nous avons inclus 936 enfants, 296 dans le groupe cardiopathie congénitale (CC) et 640 dans le groupe témoin. Dans le groupe CC, le temps moyen entre l'épreuve d'effort initiale et l'épreuve d'effort finale était de  $4,4 \pm 1,7$  ans. Après appariement sur l'âge et le sexe puis ajustement sur l'âge et l'IMC, la différence de VO<sub>2</sub>max entre les enfants avec CC et les témoins appariés était de  $10,6 \pm 1,0$  % à l'épreuve d'effort initiale et de  $19,1 \pm 1,3$  % à l'épreuve d'effort finale. Dans le groupe CC, le pourcentage de sujets avec une VO<sub>2</sub>max < 80 % de la VO<sub>2</sub>max prédite était significativement plus élevé à l'épreuve d'effort finale par rapport à l'initiale ( $51,4$  % contre  $20,3$  % ;  $P < 0,01$ ). La diminution annuelle moyenne de la VO<sub>2</sub>max était significativement supérieure dans le groupe CC que dans le groupe témoin ( $-1,88 \pm 0,19$  % de VO<sub>2</sub>max prédite/an contre  $-0,44 \pm 0,27$  % de VO<sub>2</sub>max prédite/an,  $P < 0,01$ , respectivement) soit 4 fois supérieure. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de la diminution de la VO<sub>2</sub>max étaient le sexe masculin, un VO<sub>2</sub>max initiale élevée, un IMC élevé et un nombre de chirurgie  $\geq 2$ .

### **Conclusion**

La diminution annuelle de la VO<sub>2</sub>max est significativement plus importante chez les patients avec CC que chez les témoins. Cette étude souligne l'importance du suivi des patients atteints de CC à l'adolescence et la nécessité de promotion de l'activité physique.

**Mots clés :** Cardiopathie congénitale ; VO<sub>2</sub> ; Épreuve d'effort ; Pédiatrie ; Activité physique

## **ABSTRACT**

### **Objective**

We aimed to evaluate the evolution in cardiopulmonary fitness ( $VO_{2\max}$ ), measured by cardiopulmonary exercise test (CPET), of children with CHD compared to matched healthy controls and identify predictors of  $VO_{2\max}$  change in this specific population.

### **Method**

This longitudinal multicentre cohort study was carried out from 2010 to 2020. Starting to an initial study comparing children with CHD to controls, we included CHD patients from this cohort who had a second CPET at least 1 year after the first as part of their follow-up.

### **Results**

We included 936 children, 296 in the CHD group and 640 controls. Mean time between baseline and final CPET was  $4.4 \pm 1.7$  years. After matching on age and gender and adjustment on age and BMI, the mean  $VO_{2\max}$  predicts difference between CHD and matched controls was  $10.6 \pm 1.0\%$  at baseline CPET and  $19.1 \pm 1.3\%$  at final CPET. In the CHD group, the percentage of subjects with  $VO_{2\max} < 80\%$  of  $VO_{2\max}$  predicts were significantly higher in the final compared to baseline CPET ( $51.4\%$  vs  $20.3\%$ ;  $P < 0.01$ ). The mean annual decrease was significantly worse in the CHD group than control ( $-1.88 \pm 0.19\%$  of  $VO_{2\max}$  predicts/year vs.  $-0.44 \pm 0.27\%$  of  $VO_{2\max}$  predicts/year,  $P < 0.01$ , respectively). In multivariate analyse, the predictors of  $VO_{2\max}$  annual decrease were male gender, a high initial  $VO_{2\max}$ , a high BMI, the number of cardiac surgical procedures  $\geq 2$ .

### **Conclusion**

The annual decline in  $VO_{2\max}$  is significantly greater in patients with CHD. This study highlights the importance of monitoring patients with CHD in adolescence and promoting cardiovascular rehabilitation.

**Keywords:** congenital heart disease;  $VO_2$ ; cardio-pulmonary exercise test; paediatrics; physical capacity