



HAL
open science

Aptitude physique aérobie d'enfants atteints de mucoviscidose comparés à la population saine

Quentin Maggiolino

► **To cite this version:**

Quentin Maggiolino. Aptitude physique aérobie d'enfants atteints de mucoviscidose comparés à la population saine. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04410253

HAL Id: dumas-04410253

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04410253>

Submitted on 22 Jan 2024

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

Présenté et soutenue publiquement par

Quentin MAGGIOLINO

Le 22 Septembre 2023

TITRE

Cardiopulmonary fitness in children with cystic fibrosis versus healthy children

/

**Aptitude physique aérobie d'enfants atteints de mucoviscidose comparés à la
population saine**

Directeur de thèse : Dr MOREAU Johan – Département de Pédiatrie du Centre
Hospitalier
Universitaire de Montpellier

Jury :

Président : Monsieur le Professeur MATECKI Stefan

Assesseurs : Monsieur le Professeur REIX Philippe

Monsieur le Docteur CHIRON Raphael

Monsieur le Docteur MOREAU Johan

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présenté et soutenue publiquement par

Quentin MAGGIOLINO

Le 22 Septembre 2023

TITRE

Cardiopulmonary fitness in children with cystic fibrosis versus healthy children

/

**Aptitude physique aérobie d'enfants atteints de mucoviscidose comparés à la
population saine**

Directeur de thèse : Dr MOREAU Johan – Département de Pédiatrie du Centre
Hospitalier
Universitaire de Montpellier

Jury :

Président : Monsieur le Professeur MATECKI Stefan

Assesseurs : Monsieur le Professeur REIX Philippe

Monsieur le Docteur CHIRON Raphael

Monsieur le Docteur MOREAU Johan

ANNEE UNIVERSITAIRE 2022-2023
PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

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

Professeurs Emérites

Docteurs Emerites

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

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
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
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CANOVAS François	Anatomie
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
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
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive

HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOENIG Michel	Génétique
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de 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
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique

LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROUBILLE François	Cardiologie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
SULTAN Ariane	Nutrition
VINCENT Thierry	Immunologie
<u>PU-PH de 2ème classe</u>	
AYRIGNAC Xavier	Neurologie
BELZEAUX Raoul	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
BERTRAND Martin	Anatomie
BOBBIA Xavier	Médecine d'urgence
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie



DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DONNADIEU Hélène	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FRANDON Julien	Radiologie et imagerie médicale
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GANDET Thomas	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GELIS Anthony	Médecine physique et de réadaptation
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LATTUCA Benoît	Cardiologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Claire	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
STOEBNER Pierre	Dermato-vénérologie
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

2^{ème} classe :

CHAZAL Nathalie (Biologie cellulaire)

MOREAUX Jérôme (Sciences biologiques fondamentales et cliniques)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

GARCIA Marc

MILLION Elodie

REBOUL Marie-Catherine

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

DEBIEN Blaise (Médecine d'urgence)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

MARTRILLE Laurent Médecine légale et droit de la santé

RICHARD Bruno Médecine palliative

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent Biophysique et médecine nucléaire

BOULLE Nathalie Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL
Valère Génétique

CARRIERE Christian Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale Epidémiologie, économie de la santé et prévention

GIANSILY-BLAIZOT Muriel Hématologie ; transfusion

MCU-PH de 1^{re} classe

BRET Caroline Hématologie biologique

BROUILLET Sophie Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

CHIRIAC Anca Immunologie

COSSEE Mireille Génétique

FITENI Frédéric Cancérologie ; radiothérapie

GIRARDET-BESSIS Anne Biochimie et biologie moléculaire

HERRERO Astrid Chirurgie viscérale et digestive

LAVIGNE Géraldine Hématologie ; transfusion

LESAGE François-Xavier Médecine et Santé au Travail

MATHIEU Olivier Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENECéline	Immunologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BARATEAU Lucie	Physiologie
BERGOUX Anne	Génétique
BOETTO Julien	Neurochirurgie
DESHAYES Emmanuel	Biophysique et médecine nucléaire
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
ENGELMANN Ilka	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOUZI Farès	Physiologie
HERBAUX Charles	Hématologie, transfusion
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
LEVEQUE Maude	Parasitologie et mycologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
RANISAVELJEVIC Noémie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction; Gynecologie médicale
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

Maitres de Conférences des Universités

Maitres de Conférences hors classe

BECAMEL Carine	Neurosciences
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

Maîtres de Conférences de classe normale

CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
HERVE ANDRE Emilie	
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
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David
OUDE ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice
CARBONNEL François

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

BADIN Mélanie
CAMPAGNAC Jérôme
LOPEZ Antonio
MINET Mathilde
PAVAGEAU Sylvain
SERAYET Philippe

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
GAVOTTO Arthur	Pédiatrie
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
POULEN Gaetan	Neurochirurgie
ROCH Benoît	Pneumologie, addictologie
URSIC BEDOYA José	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BRISOT Dominique	FAURE Elsa	MARTIN Lucille	SEGURET Fabienne
AGUILHON Sylvain	BRONER Jonathan	FILLERON Anne	MATTATIA Laurent	SENESSE Pierre
AKKARI Mohamed	CAIMMI Davide Paolo	FILLOLS Mélanie	MEROUEH Fadi	SERRE Jean-Emmanuel
ALRIC Jérôme	CARR Julie	FOURNIER Philippe	MEYER Pierre	SKALLI EI Medhi
AMEDRO Pascal	CARTIER César	GAILLARD Nicolas	MICHEL Moïse	SOLA Christelle
AMOUROUX Cyril	CASPER Thierry	GALMICHE Sophie	MILESI Christophe	SOULLIER Camille
ANTOINE Valéry	CASSINOTTO Christophe	GENY Christian	MORAU Estelle	SOUKSI MEDIONI Isabelle
ARQUIZAN Caroline	CATHALA Philippe	GERONIMI Laetitia	MORQUIN David	STOEBNER DELBARRE Anne
ATTALIN Vincent	CAZABAN Michel	GINIES Patrick	MOSER Camille	TEOT Luc
BADR Maliha	CHARBIT Jonathan	GRECO Frédéric	MOUSTY Eve	THIRION Marina
BAIS Céline	CHEVALLIER Thierry	GROSSIN Delphine	MOUTERDE Gaël	TUNEZ Virginie
BARBAR Saber Davide	CHEVALLIER-MICHAUD Jo	GUEDJ Anne Marie	PERNIN Vincent	VACHIERY-LAHAYE Florence
BASSET Didier	COLIN Olivier	GUYON Gaël	PERRIGAULT Pierre François	VERNES Eric
BATIFOL Dominique	CONEJERO Ismael	HEDON Christophe	PEYRON Pierre-Antoine	VIALA Maurice
BATTISTELLA Pascal	CONSEIL Mathieu	HENRY Vincent	PICARD Eric	VINCENT Laure
BAUCHET Luc	CORBEAU Catherine	JAMMET Patrick	PICOT Marie Christine	WAGNER Laurent
BELL Ariane	COROIAN Flavia-Oana	JEDRYKA François	POQUET Héléne	WALTHER LOUVIER Ulrike
BENEZECH Jean-Pierre	COUDRAY Sarah	JREIGE Riad	PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
BENNYS Karim	CUNTZ Danielle	KINNE Mélanie	PUPIER Florence	
BERNARD Nathalie	DARDALHON Brigitte	LABARIAS Coralie	QUANTIN Xavier	
BERTCHANSKY Ivan	DAVID Aurore	LABORDE Caroline	RAFFARD Laurence	
BIBOULET Philippe	DE BOUTRAY Marie	LACAMBRE Mathieu	RAPIDO Francesca	
BIRON-ANDREANI Christine	DE LA TRIBONNIÈRE Xavie	LANG Philippe	RIBRAULT Alice	
BLANC Brigitte	DEBIEN Blaise	LAZERGES Cyril	RICHAUD-MOREL Brigitte	
BLANCHARD Sylvie	DELPONT Marion	LE GUILLOU Cédric	RIDOLFO Jérôme	
BLANCHET Catherine	DENIS Héléne	LEGLISE Marie Suzanne	RIPART Sylvie	
BLATIERE Véronique	DEVILLE de PERIERE Gilles	LE MOINE DONY Marie-Christine	RONGIERES Michel	
BOGE Gudrun	DI CASTRI Alberto	LETERTRE Simon	ROULET Agnès	
BOURRAIN Jean Luc	DJANIKIAN Flora	LOPEZ Régis	RUBENOVITCH Josh	
BOUYABRINE Hassan	FAIDHERBE Jacques	LUQUIENS Amandine	SANTONI Fannie	
BRINGER-DEUTSCH Sophie	FATTON Brigitte	MANZANERA Cyril	SASSO Milène	
BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	FAUCHERRE Vincent	MARGUERITTE Emmanuel	SCHULDINER Sophie	

Remerciements :

Aux membres de mon jury :

A Monsieur le Professeur Stefan MATECKI, merci de me faire l'honneur de présider ce travail. Je vous suis reconnaissant de l'attention que vous porterez à ce manuscrit. Je vous remercie pour votre accueil chaleureux dans votre service ainsi que pour vos enseignements.

A Monsieur le Professeur Philippe REIX, je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de participer à ce jury et de me faire l'honneur de juger ce travail. Ces 6 mois passés au sein de votre service ont été véritablement riches et formateurs, et m'ont apporté sur le plan professionnel et personnel bien plus que ce que je n'aurais espéré. Je vous salue chaleureusement vous et toute votre équipe.

Au Docteur Raphael CHIRON, merci d'avoir accepté de participer à ce jury et de me faire l'honneur de juger ce travail. Je vous suis reconnaissant de l'attention que vous porterez à ce manuscrit. J'ai hâte de pouvoir travailler et apprendre à vos côtés au cours des années à venir.

Au Docteur Johan MOREAU, merci de m'avoir confié ce travail, qui s'inscrit dans un beau projet. Tu as été un directeur de thèse génial. Merci de m'avoir guidé du début à la fin de cet exercice. Merci pour ta grande disponibilité, ta bienveillance et ta pertinence. Au-delà de ce travail, j'aimerais saluer le médecin passionné que tu es (il suffit que tu prononces le mot « intéressant » à la fin d'une phrase pour que ça le devienne !) et le mentor inspirant que tu représentes pour moi. Je suis heureux à l'idée de pouvoir continuer à travailler à tes côtés pendant ces prochaines années.

A ceux qui ont joué un grand rôle dans la réalisation de cette étude,

A Mme **Helena HUGUET**, ce fut un véritable plaisir de travailler avec toi. Merci pour ta réactivité, ta disponibilité et ta pédagogie. A Mme **Marie-Christine PICOT** pour ses remarques pertinentes et sa direction statistique bienveillante.

Au **Pr Pascal AMEDRO** et au **Dr Arthur GAVOTTO**, pour vos travaux remarquables sur la CPET pédiatrique qui m'ont permis d'acquérir les connaissances suffisantes pour mener à bien cette étude. Merci pour vos relectures et vos critiques pertinentes et amicales.

Aux **Drs Caroline RAYNAL** et **Anne BERGOUGNOUX**, merci d'avoir pris le temps de m'aider pour la classification génétique des mutations de nos patients, et d'avoir réussi à vulgariser un domaine décidément bien compliqué.

A **Mme Anne REQUIRAND**, pour la réalisation des épreuves d'effort, et pour tout ce que tu m'as appris lorsque j'y assistais à tes cotés.

Au service de réanimation néonatale du CHU de Nîmes. Merci à **Massimo** pour votre enseignement et votre bienveillance pendant ces 6 mois. Merci à **Nassiba, Serge, Aurélie et Julia** de m'avoir fait découvrir le monde de la néonatalogie. Merci à **Thibaut** et **Maryam** pour avoir rendu ces 6 mois si agréables. Merci à toute l'équipe de puéricultrices et auxiliaires.

Au service de pédiatrie générale du CHU de Béziers. Aux équipes médicales, puéricultrices, infirmier(e)s, auxiliaires de puériculture, secrétaires, merci de m'avoir accompagné et soutenu lors de mes premiers pas d'interne. J'ai adoré découvrir la pédiatrie à vos côtés.

Merci à **Sarah** et **Nebia** pour leur énergie et gentillesse.

Au service de neuropédiatrie. Merci au Pr **RIVIER** pour votre formation et votre bienveillance. Merci à **Maxime, Marie-Céline, Pierre, Julie, Agathe, Danielle, Ulrick, Blanca**, ainsi que l'équipe paramédicale de pédiatrie de Guy-De-Chauliac avec une mention spéciale pour **Angélique** et **Sarah**.

Au service de pédiatrie générale du CHU de Montpellier, aux équipes médicales, puéricultrices, infirmier(e)s, auxiliaires de puériculture, cadres, secrétaires, diététiciens, kinésithérapeutes. Au **Pr JEZIORSKI** aux connaissances inépuisables, vous avez cette faculté à rendre simple et limpide les cas cliniques les plus complexes. Merci pour votre enseignement.

Au service des urgences du CHU de Montpellier. A tous les chefs, qui forment une formidable équipe. J'ai adoré travailler avec vous et apprendre de chacun. A toute l'équipe paramédicale qui fait un boulot formidable.

Au service d'allergologie du CHU de Montpellier. Merci au **Pr DEMOLY** de m'avoir accueilli dans son service et à toute l'équipe médicale et paramédicale auprès de qui j'ai découvert une spécialité passionnante. Un immense merci à **Davide**, qui m'a pris sous son aile durant ces 6 mois.

C'est une grande opportunité d'avoir pu travailler et apprendre à tes côtés. Je te remercie du temps considérable que tu as pris pour me transmettre tes connaissances, ton expérience et ta rigueur, sans oublier tous ces moments de rire.

Au service de pneumopédiatrie du CHU de Lyon. Au **Pr REIX**, à **Sophie, Camille, Laurianne, Priscille**, pour vos enseignements. Au trio gagnant **Catherine, Tom** et **Thomas**, je vous ai déjà remercié mais 6 mois plus tard tout est toujours vrai. C'était une chance exceptionnelle de pouvoir apprendre la pneumopédiatrie à vos côtés et de travailler dans une si bonne ambiance.

A l'ensemble de l'équipe de pneumologie et cardiologie pédiatrique. Merci à **Aymeric, Oscar, Victor, Grégoire, Sophie** et **Marie** pour votre formation en cardiopédiatrie. Un immense merci à **Marika**, pour avoir guidé mon parcours et m'avoir toujours apporté un soutien sans faille dans mes projets. Je suis heureux de pouvoir continuer d'apprendre avec toi et profiter de ta grande expérience. A **Floriane**, qui a mis la barre tellement haut que je n'essaierai même pas de rivaliser, mais simplement de faire de mon mieux. Merci pour tes précieux conseils. A **Cécile**, que je place ici mais que je vois plus comme une grande sœur dans ma promotion d'interne. Je suis heureux de pouvoir compter sur toi dans et en dehors du travail, et j'ai hâte qu'on soit de nouveau ensemble dans le service.

A mes co-internes :

A **Amelie** et **Florine**, pour les rigolades, les gossips et l'entraide dans ce 1er semestre chez les grands.

A **Marie, Margot, Anna, Diana** et **Maxime**. Samantha, le stylo 4 couleurs, les mails piégés, la main de consolation, la fashion-week... Quel semestre ! A **Hugo** et **Tom**. Je suis heureux de vous avoir comme amis.

A **Guillaume** et **Marion** pour avoir joué le rôle des aînés. A **Laurine**, pour tous ces fou-rires qui dépassent largement 6 mois de stage. (Dadou patiente un peu).

A **Corentin** ma grosse c..., finalement je ne m'étais pas trompé en prononçant cette première phrase ! Cet internat n'aurait pas eu la même saveur sans toi. A **Marion**, et à toutes les personnes présentes dans ta tête ! J'ai hâte de travailler avec toi.

A **Julie, Marine, Mathilde, Annie, Lucie, Amélie, Brahim**, qui ont réussi à me faire aimer le Nooord. Les photos montages, les mails, les pricks tests, les séances de gainage, les verres...et la chi-chi... C'était un semestre mémorable !

A **Olivia, Julien, Antoine, Sybille, les 2 Juliette, Anne, Marijn, Manon, Lucie, Laeticia, Julia, Lola, Alice, Eva, Benjamin, Laura, Caroline, Emmanuelle**. En écrivant tous ces prénoms je comprends pourquoi on a un planning si chouette ! Je n'aurais pas pensé que le semestre de ma thèse pourrait être si agréable, et vous y êtes pour quelque chose !

A tous mes autres co-internes de notre super promo avec qui je n'ai pas eu l'occasion de travailler : **Céline, Léna, Manon, Mégane**.

A mes amis :

Aux Lyonnais,

A **Louis**, la star montante que je pourrais faire chanter quand elle sera au sommet ! Je serai toujours là pour te donner des conseils tranchés et sans aucune légitimité, mais surtout pour t'encourager dans tout ce que tu entreprendras.

A **Claire, Camille** et **Kilian**, les meilleurs colocs que j'aurais pu imaginer pour vivre cette aventure lyonnaise...dire que tout part d'un PowerPoint mal fait !

Aux Toulonnais,

A mes amis de toujours **Antoine** et **Elodie**, à qui je pense fort outre-Manche.

A **Solenn, Claudia, Delphine, Robin, Valentin** et **Kevin**. À cette option qui m'aura permis de passer 3 ans avec ces fatigués.

Aux Marseillais,

A la team FIFA, **Amaury, Lucas, Thibaut**, cricri, sa maman et les toilettes. Les manettes n'étaient qu'une excuse, ensemble il suffit d'un rien et on n'a pas besoin de grand-chose.

A **Noémie**, qui me materne depuis l'externat, même à l'autre bout du monde. Je te remercie d'être rentrée, tu étais bien trop loin !

A **Anastasia, Clarisse, Marie, Clémentine, Océane, Mahaut, Mathieu, Victor, Arthur...**

Cette grande équipe qui traverse les années sans prendre de ride mais seulement des souvenirs. Marseille, le cap Benat, la Cadière, Figuière, Vars, le lac d'Allos, les Antilles, la Charente et maintenant Montpellier. A tous ces grands moments passés ensemble et ceux à venir.

Aux Montpelliérains,

A la coloc des cyprès, **Ophélie, Camille, Salomé, Claire, Lilian**. Comment une coloc à 7 peut être si simple ?! Merci pour tous les bons moments passés et ceux à venir sous ce mûrier.

A **Danae**, le rayon de soleil de l'été ! Merci de prendre soin de moi, d'être si gentille et généreuse au quotidien.

Aux belles rencontres, **Mathilde A, Mathilde S, Paul**.

A la Mif **Agathe, Amélie, Ben, Boris, Caroline, Chloé, Eva, Laure-Alice, Léa, Pauline, Marion, Robin, Maud, Quentin, Maude, Max, Nicolas**. Tant d'aventures condensées sur ces 4 années... il m'est impossible d'imaginer ce qu'aurait été cet internat sans vous. De la folie douce du 1er semestre jusqu'à cette dédicace, je mesure la chance que j'ai d'avoir développé avec chacun d'entre vous une relation singulière et personnelle. J'ai hâte de voir ce que nous réserve la suite, je vous aime.

A **Ornella**, qui m'aura servi de modèle durant ces 10 années d'études médicales, et qui a été infiniment plus que cela. Merci d'avoir croisé ma route, de m'avoir fait grandir à tes côtés. Merci d'être toujours là des années après. J'admire la personne que tu es devenue. Et bien sûr merci pour les fiches et les excels !

A **Florian**. Si je devais résumer en pêle-mêle ça donnerait : cul-rouge, cqfd, ok corral, les records de soulever de terre au supermarché, la vitre de bureau déplacée, l'onglet resté ouvert, sculpture sur falaise au Wadi Rum, le Tours ou rien. Tout s'est joué à une place et le hasard n'a rien à voir là-dedans. Merci pour tout.

A **Thomas**, mon tic...ou mon tac je sais jamais. Plus qu'un ami, un frère avec qui j'ai grandi, évolué, avec qui j'ai partagé toutes les épreuves, les bons et les mauvais moments. Je ne peux pas mesurer l'influence que l'on aura eu l'un sur l'autre durant cette aventure, mais au bout du compte je peux dire que je suis très fier de ce que l'on est devenu. Cette double thèse en est un beau symbole. Merci pour tout.

A ma famille :

Aux **Toulonnais** et aux **Nancéiens**, À cette fusion de culture où Marcel Pagnol porte des Dr Martens, où les cigales chantent sur la place Stan. Je suis fier d'avoir grandi avec ces deux visages, et auprès d'une telle famille. Merci à mes oncles et tantes pour cet amour inconditionnel que vous nous donnez depuis toujours. Merci à mes cousins et cousines pour tous ces purs moments que seuls les liens du sang peuvent offrir.

A **mamie**, qui n'a cessé de m'encourager durant ces années. Je suis très heureux que tu sois présente pour ce jour spécial. Merci pour tout ce que tu fais pour nous et pour ton amour débordant. Mille bisous de ton petit fils qui t'aime.

A **papi François**

A **mémé** et **pépé**, mes deuxièmes parents, à qui je dois tant. J'aurais adoré voir vos réactions en me voyant exposer devant ce jury, et vous faire rencontrer tous ces gens merveilleux qui m'entourent. Mais finalement vous êtes toujours là, à chaque instant et où que j'aie. Je vous embrasse fort.

A mes **petites sœurs**, dont seule la différence d'âge me permet de vous appeler encore comme ça. Je suis fier des femmes que vous êtes devenues.

A **mes parents**, qui auront été coachs, psychologues, cuistos, chauffeurs, conseillers, bref...qui auront toujours été dans le dépassement de fonction. Merci du fond du cœur. Rien de tout cela n'aurait été possible sans votre soutien inconditionnel. Alors à notre réussite !

Je vous aime.

Sommaire :

EXPLICATION DE NOTRE PROJET	1
<u>PARTIE A : Généralités et article français</u>	2
ABREVIATIONS.....	3
INTRODUCTION DETAILLEE	4
A. LA MUCOVISCIDOSE	4
1. <i>Historique et physiopathologie</i>	4
2. <i>Aspects génétiques</i>	5
3. <i>Evolution de la prise en charge de la maladie en France</i>	8
B. L'ÉPREUVE D'EFFORT CARDIO-RESPIRATOIRE EN POPULATION PEDIATRIQUE	11
1. Généralités	11
2. Réalisation pratique de la CPET pédiatrique	12
3. Interprétation de la CPET pédiatrique.....	13
3.1. Maximalité de l'épreuve d'effort	13
3.2. Evaluation de l'aptitude physique aérobie (VO ₂ max)	14
3.3. Analyse des paramètres cardiaques, respiratoires et métaboliques	14
3.4. Synthèse de l'épreuve d'effort cardio-respiratoire.....	17
C. EPREUVE D'EFFORT CARDIO-RESPIRATOIRE ET MUCOVISCIDOSE	19
1. Place de la CPET dans la mucoviscidose	19
2. Facteurs limitant la VO ₂ max chez les enfants atteints de mucoviscidose.....	20
D. PLACE DE NOTRE ETUDE	25
ARTICLE FRANCAIS.....	26
1. Matériel et Méthode.....	26
1.1. Population et design de l'étude.....	26
1.2. Exploration fonctionnelle pédiatrique, spirométrie et CPET	27
1.3. Analyses statistiques	29
1.4. Ethique.....	30
2. Résultats.....	30
2.1. Population	30
2.2. Résultats de l'épreuve d'effort cardio-respiratoire	31
2.3. Déterminants de la VO ₂ max du groupe mucoviscidose	33
3. Discussion.....	33
3.1 Discussion	33
3.2 Limites de l'étude	35
4. Conclusion	36
TABLEAUX ET FIGURES	37
BIBLIOGRAPHIE.....	44

PARTIE B : Article anglais en cours de révision **49**

ABBREVIATIONS.....51

ABSTRACT52

ARTICLE.....54

- 1. Introduction.....54
- 2. Materials and Method.....55
 - 2.1. Study population and design55
 - 2.2. Pediatric functional testing, spirometry and CPET57
 - 2.3. Statistical analyses58
 - 2.4. Ethics59
- 3. Results59
 - 3.1. Population59
 - 3.2. Results from the cardiorespiratory exercise test60
 - 3.3. Déterminants of $VO_{2\max}$ in the cystic fibrosis group61
- 4. Discussion62
 - 4.1. Discussion62
 - 4.2. Study limitations64
- 5. Conclusion65

REFERENCES66

TABLES AND FIGURES69

PARTIE C : Annexes **76**

Explication de notre projet :

J'ai choisi la spécialité de Pédiatrie pour sa transversalité et sa richesse. Ayant effectué un stage d'externat au sein du service du Pr DUBUS au CHU Hôpital Nord à Marseille, j'ai depuis le début de ma formation eu un attrait particulier pour la pneumopédiatrie. Cette attirance s'est plus que confirmée lors de ma venue dans le service de pneumo-cardiopédiatrie du CHU Montpellier au cours de mon 5^{ème} semestre de Pédiatrie, encadré par les Drs RENOUX Marie-Catherine, MOREAU Johan et SOCCHI Floriane ainsi que toute l'équipe de cardiopédiatrie que je salue. Durant ce semestre, j'ai eu la chance d'être formé aux bases de l'exploration fonctionnelle physiologique pédiatrique, dans le laboratoire d'exploration fonctionnelle respiratoire dirigé par le Pr MATECKI.

C'est assez logiquement que mon sujet de thèse vient réunir ces différentes disciplines de la pédiatrie, en s'intéressant à une pathologie multisystémique : la mucoviscidose.

Lors de la phase de consolidation de mon internat, j'ai eu l'opportunité et le plaisir d'intégrer durant 6 mois l'équipe du Pr REIX à l'HFME de Lyon, stage durant lequel j'ai pu suivre de nombreux patients atteints de la mucoviscidose, dans le cadre de simples consultations de suivi, de bilans annuels en hospitalisation de jour ou encore lors de prises en charge aiguës en secteur conventionnel.

Toutes ces rencontres m'ont permis de comprendre que s'intéresser à la mucoviscidose, c'est s'intéresser à une maladie connaissant un véritable tournant dans sa prise en charge, grâce à une approche plus ciblée marquée par l'arrivée et la généralisation des modulateurs du CFTR, ouvrant de nouvelles perspectives pour les patients atteints.

C'est ce que nous aborderons plus en détail dans la suite de cet écrit, qui sera séparé en deux parties :

1. Une partie écrite en Français comprenant une **introduction détaillée** en quatre sections. L'objectif de cette introduction est de situer le cadre de notre étude dans le contexte actuel marqué par les grandes avancées de ces 2 dernières décennies. Ensuite, nous présenterons le **matériel** et la **méthode** utilisés, suivis des **résultats** obtenus et de la **discussion** de notre étude.
2. Une partie en Anglais sous forme d'un **article scientifique** concis, destiné à être publié.

PARTIE A

Généralités et article français

Abréviations :

AMM : autorisation de mise sur le marché

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CHU : centre hospitalier universitaire

CFRD : cystic fibrosis related diabete

CFTR : cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

CPT : capacité pulmonaire totale

CPET : cardiopulmonary exercise test

CRCM : centre de ressource et de compétence de la mucoviscidose

CRF : capacité résiduelle fonctionnelle

CVF : capacité vitale forcée

ECBC : examen cyto-bactériologique des crachats

ECG : électrocardiogramme

EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires

ET : écart-type

FC : fréquence cardiaque

IC : intervalle de confiance

IMC : indice de masse corporelle

O₂ : oxygène

OMS : organisation mondiale de la santé

OUES : oxygen uptake efficiency slope

PetCO₂ : pression de fin d'expiration de CO₂

Pente VE/VCO₂: efficacité ventilatoire

QR : quotient respiratoire

RV : réserve ventilatoire

SV₁ : premier seuil ventilatoire

SV₂ : deuxième seuil ventilatoire

SOID : syndrome d'obstruction intestinale distale

TVO : trouble ventilatoire obstructif

TVR : trouble ventilatoire restrictif

VCO₂ : volume de dioxyde de carbone expiré

VO_{2max} : capacité de consommation d'oxygène maximale

VE max : ventilation maximale minute

VES : volume d'éjection systolique

VEMS : volume expiratoire maximal seconde

VR : volume résiduel

W : watt

Introduction détaillée :

A/ La mucoviscidose

Avec plus de 100 000 personnes atteintes dans le monde (1) et une incidence en France de 1/4100 naissances (2), la mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques à transmission autosomique récessive grave dans la population caucasienne. Dans cette première section, nous examinerons les progrès réalisés dans la compréhension de la mucoviscidose, de sa physiopathologie à sa prise en charge, en mettant l'accent sur les avancées thérapeutiques récentes.

1. Historique et physiopathologie :

« Malheur à l'enfant qui laisse un goût salé lorsqu'on l'embrasse sur le front, on lui a jeté un sort et il en mourra bientôt ». C'est en 1606 que Juan Alonzo y de Los Ruyzes de Fontecha, médecin espagnol de l'époque de l'Inquisition, décrit pour la première fois un patient atteint de mucoviscidose.

Cependant, il faudra attendre jusqu'en 1989 pour comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents de la maladie, notamment par la découverte du gène défectueux porté sur le bras long du chromosome 7 (7q31-3) (3). Ce gène code pour une protéine transmembranaire de 1480 acides aminés appelée *Cystic Fibrosis transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), agissant comme un canal anionique régulant le transport des ions chlorures (et à moindre degré le bicarbonate HCO₃⁻) à travers les surfaces épithéliales. Cette protéine, activée par les nucléosides ATP et UTP, est également responsable de la régulation d'autres canaux ioniques, parmi lesquels figurent SLC26A6 et A3 (*solute carrier family*, échangeurs anioniques CL-/HCO₃⁻), et les canaux ENaC (*epithelial sodium channel*).

Son dysfonctionnement conduit au défaut de sécrétion de chlore et à l'hyperabsorption de sodium (du fait de la levée d'inhibition de l'activité des canaux ENaC (4)). Le résultat est l'accumulation d'un mucus épais et déshydraté dans différents organes, avec des implications pathologiques significatives, notamment :

- **Les poumons**, entraînant une obstruction des voies aériennes, une inflammation chronique et un remodelage bronchique à l'origine de bronchiectasies, créant ainsi un environnement propice à la prolifération bactérienne et aux infections respiratoires.

L'atteinte respiratoire conditionne le pronostic de la maladie. Son évolution naturelle est l'insuffisance respiratoire chronique.

- **Le pancréas**, par une atteinte exocrine quasi-systématique responsable de la malabsorption des graisses, des protéines et vitamines liposolubles (A, D, E, K), secondairement délétère pour la **croissance**, la **puberté** et la **minéralisation osseuse**. L'atteinte endocrine connue sous la dénomination anglophone CFRD (pour Cystic Fibrosis Related Diabete) voit son incidence augmenter du fait de l'allongement de la durée de vie. Exceptionnelle avant l'âge de 10 ans, elle atteint environ un patient sur deux à l'âge de 30 ans.
- **L'appareil digestif**, pouvant se manifester par un iléus méconial à la naissance, des problèmes de constipation, un Syndrome d'Obstruction Intestinale Distale (SOID) caractérisé par des épisodes de blocage intestinal, un reflux gastro-œsophagien et la malabsorption des nutriments essentiels.
- **Le foie et la vésicule biliaire**, dont l'obstruction des canaux hépatiques peut engendrer une cholestase, des altérations de la structure hépatique (20 à 70% selon les séries) allant jusqu'à la fibrose kystique chez 2 à 8% des malades tout âge confondue.
- **La région ORL**, avec principalement des tableaux de rhinosinusite chronique et polypose nasosinusienne.
- **Les glandes sudoripares**, responsables de l'élévation de la concentration de chlore sudoral.
- **Les organes génitaux externes**, avec des problèmes de stérilité chez les garçons par atrésie des canaux déférents, et hypofertilité chez les filles par épaissement de la glaire cervicale.

2. Aspects génétiques :

La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive. Le gène CFTR peut être porteur de nombreuses mutations : plus de 2200 altérations différentes ont été rapportées dans la littérature scientifique dont 804 ont été caractérisées d'un point de vue fonctionnel, et 719 d'entre elles sont caractérisées comme mutations causant la maladie par le *programme CFTR2* (d'après la mise à jour d'avril 2023), qui vise à caractériser les conséquences fonctionnelles des mutations.

Cependant, parmi ces mutations, seulement 5 ont une fréquence > 1% (*F508del*, *G542X*, *G551D*, *N1303K*, *W1282X*) et 20 mutations ont une fréquence > 0,1%. *F508del* est la mutation la plus commune, retrouvée sur au moins un des deux allèles dans environ 70% des individus atteints de mucoviscidose. A noter que cette valeur moyenne recouvre des disparités importantes de répartition liées à l'origine ethnique et géographique des patients. On retrouve ainsi en Europe un gradient Nord-Ouest/Sud-Est dans la distribution de la mutation *F508del*, bien connu depuis 1990 (5) (**Figure 1**).

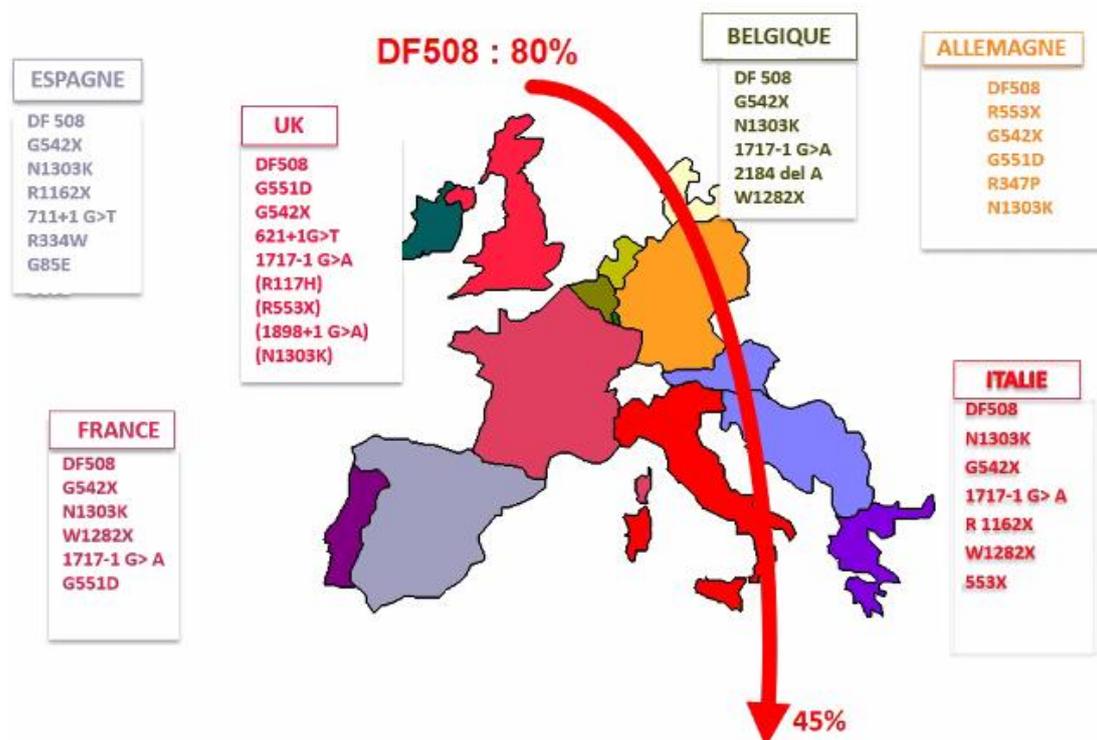


Figure 1 : Répartition des principales mutations responsables de la mucoviscidose en Europe.

Figure du Dr H. CORVOL, cours option pneumopédiatrie 2023

La classification la plus couramment utilisée est la classification fonctionnelle en 6 classes, dérivée des travaux de *Welsh et Smith* (6) (**Figure 2**).

- Les mutations de classe I conduisent à une **absence d'expression** cellulaire de la protéine CFTR.
- Les mutations de classe II correspondent à des **anomalies de repliement** de la protéine ou de sa circulation intracellulaire. La mutation *F508del* en est l'exemple le plus fréquent.

- Les mutations de classe III correspondent à des mutations « faux-sens », qui empêchent la liaison de l'ATP à la protéine, et donc l'ouverture et le fonctionnement normal du canal CFTR.
- Les mutations de classe IV sont des mutations qui perturbent directement la conductance du canal de la protéine CFTR.
- Les mutations de classe V engendrent une diminution de la disponibilité de la protéine CFTR au niveau de la membrane.
- Les mutations de classe VI entraînent un défaut de stabilité de la protéine mature au niveau de la membrane.

Les classes I, II et III ont un impact majeur sur la fonction de la protéine. Elles sont qualifiées de « sévères » ou « à haut risque » ou *mutation à fonction minimale*.

A l'inverse, les classes IV, V et VI ont un effet modéré et permettent souvent de conserver une activité résiduelle de la protéine. Elles sont qualifiées de « modérées » ou « à bas risque » ou *mutation à fonction résiduelle*.

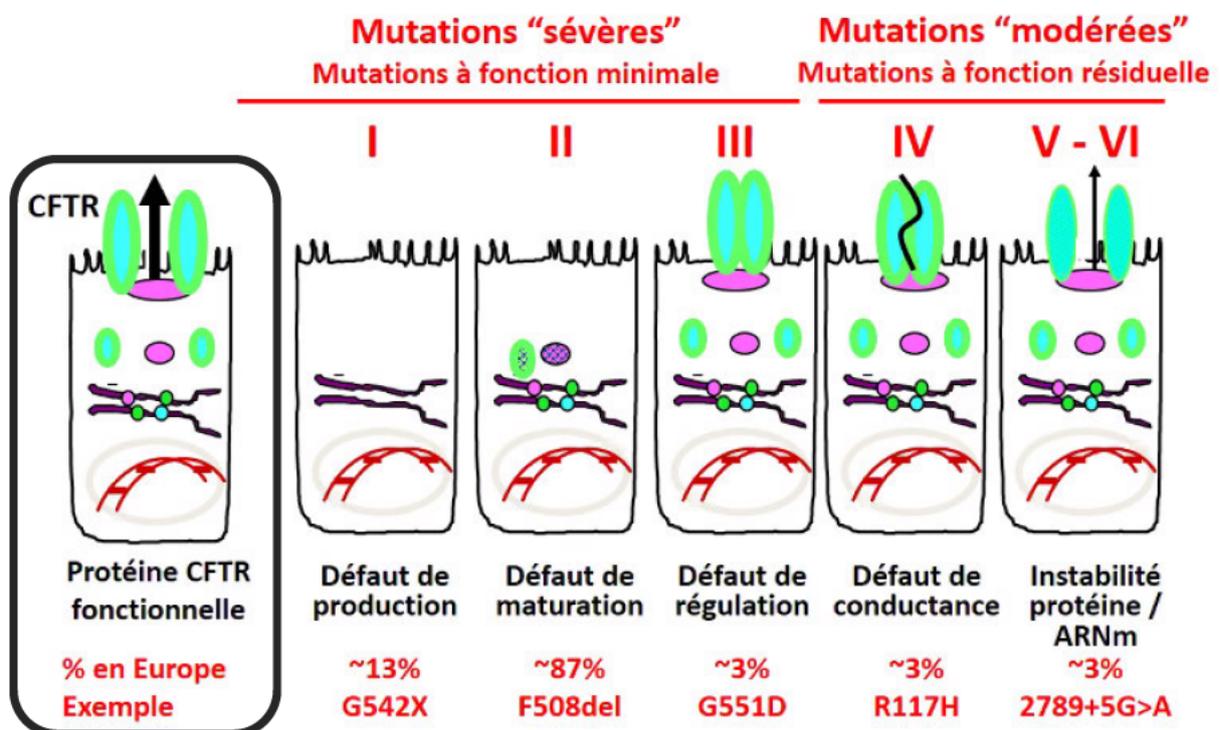


Figure 2 : Représentation des 6 classes de mutations du gène CFTR selon leurs répercussions sur la protéine.

3. Evolution de la prise en charge de la maladie en France :

En France, la prise en charge de la mucoviscidose a considérablement évolué au cours des dernières décennies, ce qui a entraîné une augmentation significative de l'espérance de vie des patients. Ainsi, la médiane de survie atteint actuellement 46 ans alors qu'elle était de 5 ans en 1963 (7), et la proportion de patients adultes augmente chaque année et dépasse désormais 60% de l'ensemble de la population globale (8).

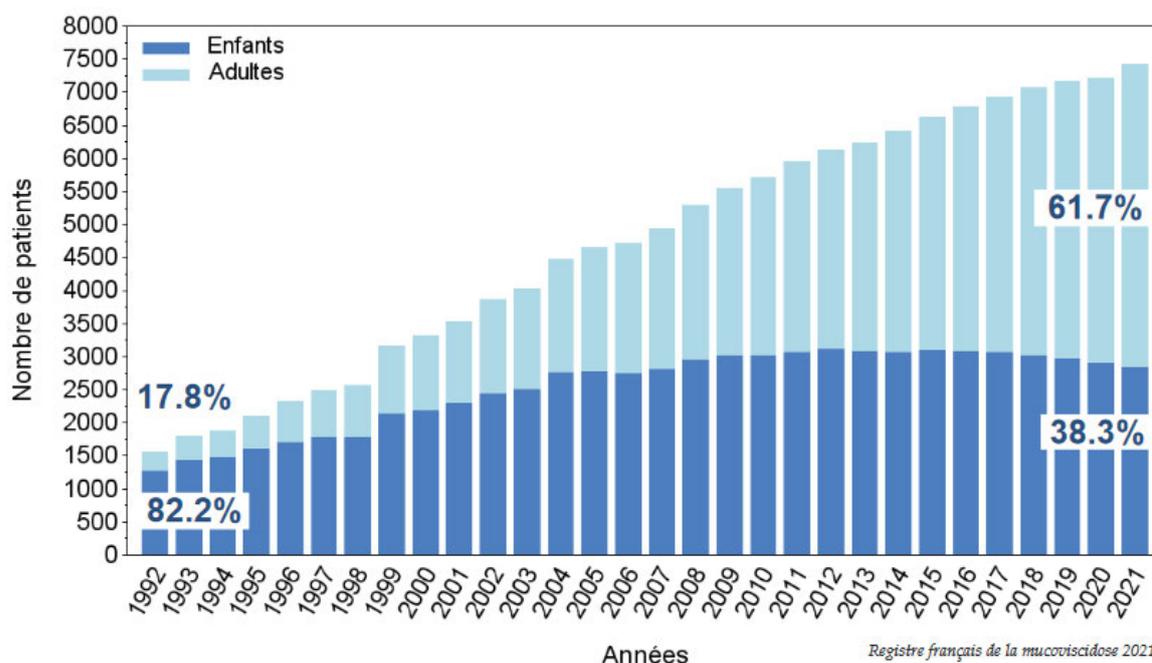


Figure 3 : Evolution du nombre de patients atteints de mucoviscidose en France depuis 1992.

Ces avancées considérables en seulement quelques décennies sont le reflet de l'amélioration du dépistage, de la prise en charge symptomatique, et de la meilleure compréhension physiopathologique de la maladie permettant le développement de prises en charge multidisciplinaires personnalisées sur le génotype et phénotype.

En effet, le dépistage néonatal généralisé, mis en place en France en 2002, est désormais le mode de découverte de la maladie dans plus de 90% des cas. La coordination des soins des patients par le biais des *Centres de Ressources et de Compétences de la mucoviscidose* (CRCM) a grandement amélioré la prise en charge symptomatique, en mettant en place des protocoles de traitement et de suivi adaptés à chaque patient le plus précocement possible.

De plus, on assiste actuellement à une révolution du paysage thérapeutique de la mucoviscidose grâce à l'émergence et la généralisation des modulateurs du CFTR. Ces

médicaments ciblent spécifiquement les défauts moléculaires causés par les mutations du gène CFTR, et visent à restaurer la fonction normale de la protéine CFTR (*correcteur*) ou à améliorer son activité (*potentiateur*).

Le premier potentiateur, apparu sur le marché en 2012, est l'**ivacaftor** (Kalydeco®), molécule qui restaure l'ouverture du pore de CFTR-G551D à un niveau identique à celui de protéine sauvage (9). Les essais cliniques ont démontré que le Kalydeco® entraîne une amélioration significative de la fonction pulmonaire, une réduction des exacerbations pulmonaires et une prise de poids accrue chez les patients atteints de mucoviscidose présentant une mutation G551D sur au moins un des deux allèles (10).

En 2015, c'est l'association potentiateur-correcteur **ivacaftor-lumacaftor** sous la dénomination Orkambi® qui obtient l'AMM chez les patients âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR. Durant les essais cliniques, ce traitement a été responsable d'une amélioration modeste mais significative du VEMS, associée à une diminution importante de la fréquence des exacerbations respiratoires et des hospitalisations sur une période de 24 semaines, maintenue à 72 semaines (11). Après plusieurs extensions d'AMM, il est actuellement destiné aux enfants âgés de 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.

Enfin, c'est l'association **elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor** (Kaftrio®) qui marque le début de l'ère de la trithérapie. Cette combinaison a montré des résultats bien plus significatifs sur le plan clinique dans les essais cliniques réalisés chez des enfants hétérozygotes pour la mutation F508del suivis pendant 24 semaines, avec en moyenne une augmentation du VEMS de 14,3%, une diminution de la fréquence des exacerbations de 63%, une diminution de la quantité de chlore sudoral de 41,8 mmol/L, et une augmentation de la qualité de vie des patients (12). D'abord réservé aux patients de plus de 12 ans présentant 2 mutations F508del ou une mutation F508del associée à une mutation à fonction minimale en novembre 2020, cette trithérapie a obtenu plusieurs extensions d'AMM, dont la dernière en décembre 2022 pour les patients de plus de 6 ans porteurs d'au moins une mutation F508del effective.

Dans le dernier rapport du *registre français de la mucoviscidose* de 2021, 3277 patients (soit 44% de l'ensemble de la population atteinte de mucoviscidose) étaient traités par modulateurs du CFTR en France. 67% de ces patients étaient sous Kaftrio®. Cette proportion est désormais nettement sous-estimée depuis l'extension d'AMM de décembre 2022. De plus, l'étude

française de *Burger et. Al* parue en février 2023 suggère que la trithérapie pourrait être efficace pour près de la moitié des patients sans mutation F508del (13). Un programme d'accès à titre compassionnel au Kaftrio® pour les patients non porteurs de mutation F508del en l'absence de deux mutations non-sens a ainsi été mis en place en France afin d'étendre l'accès aux modulateurs du CFTR au plus grand nombre de patients possible.

Les résultats positifs du traitement dans les études scientifiques ont été largement confirmés en vie réelle. Ainsi, la tendance actuelle est à un allègement des traitements symptomatiques respiratoires et digestifs, ainsi qu'à une fantastique diminution du nombre de patients ayant recours à une transplantation pulmonaire (17 en 2021 contre 86 en 2019).

En conclusion, La mucoviscidose est une maladie génétique complexe et multisystémique. Les progrès réalisés dans la compréhension de sa physiopathologie et dans la prise en charge de la maladie ont considérablement amélioré l'espérance et la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose. Les modulateurs du CFTR représentent une avancée majeure ouvrant la voie des traitements personnalisés sur la base du génotype et du phénotype des patients. Des défis persistent, notamment pour les patients ne bénéficiant pas encore de solutions thérapeutiques efficaces. Néanmoins, les avancées récentes et la rapidité avec laquelle le domaine de la mucoviscidose évolue suscitent un réel espoir pour l'avenir des patients atteints de mucoviscidose.

Dans cette optique, il est primordial d'évaluer de manière rigoureuse l'efficacité et les effets des avancées médicamenteuses chez les patients atteints de mucoviscidose. À cet égard, l'épreuve d'effort cardio-respiratoire apparaît comme un outil précieux et pertinent. Cette épreuve permettra d'objectiver l'aptitude physique aérobie des enfants atteints de mucoviscidose, de mieux appréhender l'impact des traitements sur la santé de ces patients, ainsi que de suivre leur évolution dans le temps. Ainsi, elle apparaît comme un élément essentiel pour guider les futures décisions thérapeutiques et pour continuer à progresser dans la prise en charge globale de la mucoviscidose chez les enfants, en visant une amélioration continue de leur état de santé et de leur qualité de vie.

B/ L'Épreuve d'effort cardio-respiratoire en population pédiatrique

L'aptitude physique aérobie est l'aptitude qu'a un individu à utiliser le métabolisme aérobie comme principale source énergétique. Le métabolisme aérobie est un ensemble de réactions chimiques de l'organisme qui utilise de l'oxygène pour créer de l'énergie en dégradant les substrats énergétiques, tels que les glucides et les lipides, permettant des efforts d'endurance. Elle peut être mesurée lors d'une épreuve d'effort cardio-respiratoire (CPET), examen dynamique permettant une évaluation fonctionnelle et diagnostique (14), que nous allons détailler.

1. Généralités :

En 1980, l'OMS a déclaré qu'un test fonctionnel à l'effort reflétait d'avantage l'impact des maladies chroniques sur la qualité de vie liée à la santé qu'un test au repos (15).

Depuis, les tests d'effort sont utilisés non seulement pour évaluer les symptômes courants de la population générale, mais aussi pour suivre de près l'évolution des maladies chroniques, avec pour objectif primordial de promouvoir l'activité physique.

La mesure de la consommation maximale d'oxygène (VO_{2max}) par un test d'exercice cardio-pulmonaire (CPET pour Cardio-Pulmonary Exercise Test) est considérée comme la référence dans la mesure de l'aptitude physique aérobie (16,17), et s'est imposée comme un outil essentiel dans le domaine de l'exploration fonctionnelle pédiatrique.

Premièrement, elle permet une évaluation fonctionnelle avec une réalisation facile à partir de l'âge de 7 ans (18).

Deuxièmement, grâce à un enregistrement électrocardiographique, une mesure continue de la saturation en oxygène et la mesure des gaz respiratoires à l'aide d'un débitmètre-analyseur de gaz, elle fournit une évaluation complète de la fonction respiratoire, cardiaque et métabolique pendant l'exercice et la récupération (19).

Les indications de la CPET chez l'enfant sont résumées dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 : Indications de l'épreuve d'effort cardio-respiratoire chez l'enfant :

Signe fonctionnel à l'effort	Malaise, dyspnée, précordialgie, palpitations
Pathologies chroniques	<u>Respiratoires</u> : Pour le diagnostic (asthme d'effort, anaphylaxie induite par l'exercice physique) Pour le suivi (asthme, mucoviscidose, hypertension pulmonaire etc...) <u>Cardiaques</u> : Pour le dépistage et le suivi Recherche d'une hypertension artérielle d'effort Bilan préopératoire des obstacles gauches (sténose aortique, cardiomyopathie hypertrophique...) <u>Autres</u> : La tendance actuelle est l'inclusion de toutes les pathologies chroniques, pour appréhender les capacités physiques de chaque enfant et suivre leur évolution dans le temps (Exemple : drépanocytose, affection maligne, affection rhumatologique etc...)
Bilan d'aptitude au sport	Englobe toutes les maladies de l'enfant avec retentissement sur la fonction cardiaque, respiratoire ou musculaire
Réhabilitation à l'effort	En cas de signes cliniques évocateurs d'un déconditionnement à l'effort

2. Réalisation pratique de la CPET pédiatrique :

L'épreuve d'effort cardio-respiratoire pédiatrique doit se dérouler sous surveillance médicale, avec un personnel formé, et du matériel adapté à l'enfant.

Elle est précédée d'un interrogatoire, un examen clinique, un électrocardiogramme et une échographie cardiaque, afin de dépister une contre-indication absolue ou relative à sa réalisation (**Tableau 2**). Une exploration fonctionnelle respiratoire est systématiquement réalisée avant le test d'effort cardio-respiratoire, avec au minimum une spirométrie, au mieux complétée par une pléthysmographie dans les pathologies complexes et respiratoires.

L'épreuve d'effort est réalisée sur cycloergomètre ou sur tapis roulant, utilisable dès l'âge de 5 ans mais ayant pour principaux inconvénients un risque de chute et un tracé ECG plus artéfacté. Après une phase d'enregistrement des données au repos de 1 à 2 minutes, l'épreuve d'effort se déroulera ensuite avec une augmentation progressive de la charge de travail après une période d'échauffement, suivie d'une période de récupération active puis passive. Le protocole standardisé utilisé dans notre étude est détaillé dans la partie *matériel et méthode*.

Les critères d'arrêt immédiat de l'épreuve d'effort sont la chute du débit cardiaque (pâleur brutale, chute brutale de VO_2), l'apparition d'une douleur thoracique aiguë, l'apparition de troubles du rythme, de conduction ou de repolarisation, et une augmentation de la pression artérielle systolique > 220 mmHg (20).

Tableau 2 : résumé des contre-indications à la pratique d'une CPET pédiatrique, basé sur les recommandations de l'ERS (21) et de l'ATS/ACCP (16).

Absolue	Relative
Affections cardiovasculaires non contrôlées	
Syndrome coronarien aigu Obstruction sévère ou symptomatique à l'éjection ventriculaire gauche Trouble du rythme sévère ou mal toléré Insuffisance cardiaque décompensée Thrombus intracardiaque à haut risque emboligène. Thrombose veineuse aiguë avec ou sans embolie pulmonaire Endocardite, péricardite, myocardite aiguë Dissection aortique aiguë	Hypertension artérielle non contrôlée Sténose significative du tronc commun coronaire Bloc auriculo-ventriculaire acquis de haut degré ou complet Anévrisme ventriculaire Accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire récent Cardiomyopathie obstructive avec gradient de repos élevé
Affections pulmonaires non contrôlées	
Embolie pulmonaire Œdème aiguë pulmonaire	Asthme instable Hypertension artérielle pulmonaire sévère
Autres	
Affection aiguë limitant l'exercice ou possiblement aggravée par l'exercice (infection, anémie, insuffisance rénale, hyperthyroïdie, trouble électrolytique)	Affection mentale/cognitive limitant la coopération Grossesse avancée ou compliquée Affection orthopédique compromettant la performance à l'exercice

3. Interprétation de la CPET pédiatrique :

3.1 Maximalité de l'épreuve d'effort

La première étape consiste à **déterminer si l'épreuve d'effort est maximale**, car la plupart des paramètres recueillis au cours d'une CPET ne sont interprétables qu'à cette condition.

Pour cela, trois des quatre critères suivants doivent être réunis :

1. Un quotient respiratoire ($QR = VCO_2 / VO_2$) supérieur à 1,1,
2. Une fréquence cardiaque maximale > 85% de la fréquence cardiaque maximale prédite en fonction de l'âge (FC_{max} théorique = $220 - \text{âge}$),
3. La présence de signes d'épuisement de l'enfant avec incapacité à poursuivre l'effort malgré les encouragements verbaux,
4. Un plateau de VO_2 (VO_{2max}) malgré l'intensité croissante de l'exercice. La valeur maximale de VO_2 (pic de VO_2) est classiquement utilisée lorsque la VO_2 n'a pas atteint un plateau, restant une donnée fiable chez l'enfant (22).

3.2 Evaluation de l'aptitude physique aérobie (VO_{2max})

La deuxième étape consiste à **évaluer l'aptitude physique aérobie** en déterminant la capacité de consommation d'oxygène (**VO₂**).

L'augmentation de la VO₂ dépend de la capacité respiratoire à assurer les échanges alvéolo-capillaires, la capacité circulatoire à transporter l'oxygène et la capacité musculaire à extraire l'oxygène. Elle est représentée mathématiquement par le *principe de Fick* qui intègre la fréquence cardiaque (FC), le volume d'éjection systolique (VES) et la différence artério-veineuse du contenu en oxygène : $VO_2 = Fc \times VES \times (CaO_2 - CvO_2)$.

Sur cycloergomètre, les normes de VO_{2max} historiques sont celles de Cooper (23) :

- Fille : 28,5 x poids + 288,1
- Garçon : 52,8 x poids - 303,4

En routine, il est facile d'utiliser les valeurs moyennes simplifiées suivantes (24) :

- Fille : 40 ml/kg/min
- Adolescente post-pubère : 36 ml/kg/min
- Garçon : 47 ml/kg/min

Depuis février 2023, des références Z-score de VO_{2 max} pédiatriques sur cyclo-ergomètre ont été publiées (25). Ces références sont issues d'une étude transversale multicentrique internationale dans laquelle a été utilisé une fonction logarithmique pour établir des valeurs de références pour la VO_{2 max} pédiatrique en fonction de la taille et de l'IMC. Ces références ont l'avantage d'être également applicables pour les poids extrêmes.

Une altération de l'aptitude physique aérobie est définie par une valeur de VO_{2 max} < 80 % de la valeur théorique ou < -1,64 Z-score.

3.3 Analyse des paramètres cardiaques, respiratoires et métaboliques

La troisième étape consiste à **analyser les autres paramètres de l'épreuve d'effort**, nous apportant des informations sur les fonctions cardiaques, respiratoires et métaboliques.

Paramètres cardiaques :

- L'**électrocardiogramme** doit être surveillé durant l'ensemble de l'examen, à la recherche d'un trouble du rythme, de conduction ou de repolarisation.
- La **fréquence cardiaque**, qui augmente durant l'effort jusqu'à une fréquence cardiaque maximale.

- La **pression artérielle** doit être mesurée régulièrement au cours de l'effort, par un tensiomètre adapté au gabarit de l'enfant.
- Le **pouls d'oxygène** (pouls d'O₂ = VO₂/FC), reflet du volume d'éjection systolique. Il augmente habituellement plus de 2,5 fois entre repos et effort maximal, sauf en cas de limitation d'origine cardiaque.

Paramètres respiratoires :

- La **saturation en oxygène** et la **fréquence respiratoire** sont enregistrées en temps réel durant l'ensemble de l'effort. Une désaturation à l'effort est pathologique si elle est supérieure à 4%.
- La **réserve ventilatoire (RV)** représente la disponibilité ventilatoire en fin d'exercice. Elle est calculée à partir de la ventilation minute maximale mesurée (VE max) et prédite (VE max prédite = VEMSx35) selon l'équation : $RV = [(VE\ max\ prédite - VE\ max) / VE\ max\ prédite] \times 100$. Elle est considérée comme altérée en cas de réserve inférieure à 15 à 30% selon les études.
- La **pression de fin d'expiration de CO₂ (PetCO₂)**, représente la quantité de CO₂ résiduelle en fin d'expiration. Elle permet une estimation de la pression artérielle en CO₂. Elle signe l'hyperventilation lorsqu'elle est inférieure à 35 mmHg.
- La **pente VE/VCO₂**, reflet de l'efficacité ventilatoire. C'est le rapport linéaire entre la ventilation minute (VE) et la production de CO₂ (VCO₂). Elle se mesure du début de l'exercice (après l'échauffement) jusqu'au maximum de l'effort (en excluant le SV₂ s'il est présent). Plus la pente est faible, meilleure est l'efficacité ventilatoire. Une valeur de pente VE/VCO₂ < 30 est considérée comme normale. L'altération de cette pente témoigne d'un défaut du rapport ventilation-perfusion pulmonaire, entraînant un échange gazeux inefficace, et s'interprétera en fonction de la pathologie étudiée. Elle a l'avantage d'être interprétable pour un effort sous-maximal.
- Les rapports **VE/VO₂** et **VE/VCO₂**, représentent le débit ventilatoire nécessaire pour produire/éliminer 1 litre d'O₂/CO₂.

Paramètres métaboliques :

- Le **premier seuil ventilatoire (SV₁)**, correspond au moment où la respiration augmente de façon disproportionnée par rapport à l'intensité de l'exercice, par augmentation de la production de CO₂ (tamponnement par les bicarbonates des acides produits par les

muscles en anaérobie). Il est le témoin du passage d'une activité aérobie en anaérobie. Il est estimé selon la *méthode de Beaver* par le point de cassure de la courbe de CO₂ par rapport à la courbe de VO₂, ou selon la *méthode de Wasserman* par le point de cassure de la courbe de l'équivalent respiratoire en oxygène (VE/VO₂) par rapport à la charge de l'effort. Le SV₁ est exprimé en pourcentage de la VO_{2max} théorique. Son altération (SV₁ < 55%) est le témoin d'un déconditionnement périphérique.

- Le **deuxième seuil ventilatoire (SV₂)**, correspond au moment de l'exercice où la charge de travail induit une nouvelle augmentation brutale de la ventilation par augmentation de l'acidité sanguine due au dépassement du système de tamponnement par les bicarbonates et l'accumulation de lactates. Ce seuil est exceptionnellement atteint en pédiatrie et peu utilisé en routine clinique.
- L'**Oxygen Uptake Efficiency Slope (OUES)** est la pente d'efficacité de prélèvement d'oxygène ; il correspond à l'expression semi-logarithmique du rapport de la consommation d'oxygène (VO₂) et de la ventilation minute (VE). L'OUES a l'avantage d'être interprétable pour un effort sous maximal. Il est fortement corrélé à la valeur de VO_{2max} et en a globalement les mêmes déterminants. *Gavotto et al.* ont proposé une valeur d'OUES rapportée au poids (OUES/kg) supérieure à 38,4 pour les garçons et 31 chez les filles, pour prédire une aptitude physique aérobie normale (VO_{2max} > 80 % de la valeur théorique) (26).

Il est important de noter que les seuils renseignés dans cette section et utilisés dans notre étude sont critiquables, car exprimés en pourcentage de valeurs théoriques. De plus, ces seuils sont variables d'une étude à l'autre, en raison de l'absence de consensus et de la particularité inhérente à la pédiatrie, qui étudie des patients dont les caractéristiques anthropométriques changent drastiquement selon l'âge et le sexe.

Ainsi, notre équipe a publié en août 2023 des références Z-score pour les paramètres de la CPET pédiatriques sur cycloergomètre (hormis VO_{2max}) (27), prolongeant le travail réalisé sur les références Zscore de VO_{2max}. Ces normes ont été générées à partir de la même cohorte, en utilisant le modèle mathématique le plus approprié pour chaque variable (linéaire, quadratique ou polynomial) en fonction du sexe, de l'âge, la taille, le poids et l'IMC. Ces références ont l'avantage d'être également applicables pour les poids extrêmes, et devront à l'avenir être privilégiées dans les futurs travaux s'intéressant à la CPET pédiatrique.

3.4 Synthèse de l'épreuve d'effort cardio-respiratoire

La dernière étape de l'interprétation d'une CPET pédiatrique consistera à assembler l'ensemble des résultats des paramètres précédemment décrits pour fournir un compte rendu global et individuel.

La **figure 4** représente un algorithme d'interprétation simplifié d'une épreuve d'effort cardio-respiratoire.

Chez l'enfant et l'adolescent bien portant, l'aptitude physique aérobie exprimée par la consommation d'oxygène (VO_2) augmente jusqu'à l'âge adulte. Le niveau de VO_2 atteint à la fin de l'adolescence sera le capital de l'adulte. Avec l'âge, cette aptitude diminue, c'est pourquoi il est important de débiter la vie adulte avec un niveau optimal.

En évaluant les fonctions cardiaques, respiratoires et métaboliques, l'épreuve d'effort est une aide précieuse dans le cadre du suivi d'une maladie chronique. Elle permettra si elle est normale de rassurer le patient, sa famille et son pédiatre référent, encourageant la pratique d'une activité physique régulière. Si elle est altérée, son interprétation permettra d'identifier le type de limitation à l'effort, afin de mettre en place des mesures pour limiter les conséquences de la maladie sur la capacité physique du patient. L'intégration de l'enfant dans un programme de réhabilitation à l'effort devra alors se discuter, afin de freiner l'entrée dans le cercle vicieux du déconditionnement.

L'épreuve d'effort cardio-respiratoire apparaît donc comme un rigoureux outil de dépistage et de suivi ainsi qu'un marqueur important de la qualité de vie liée à la santé chez les patients porteurs de maladie chronique. Elle a donc toute sa place dans le suivi des patients atteints de mucoviscidose, comme nous allons le voir dans la *section C*. ci-dessous.

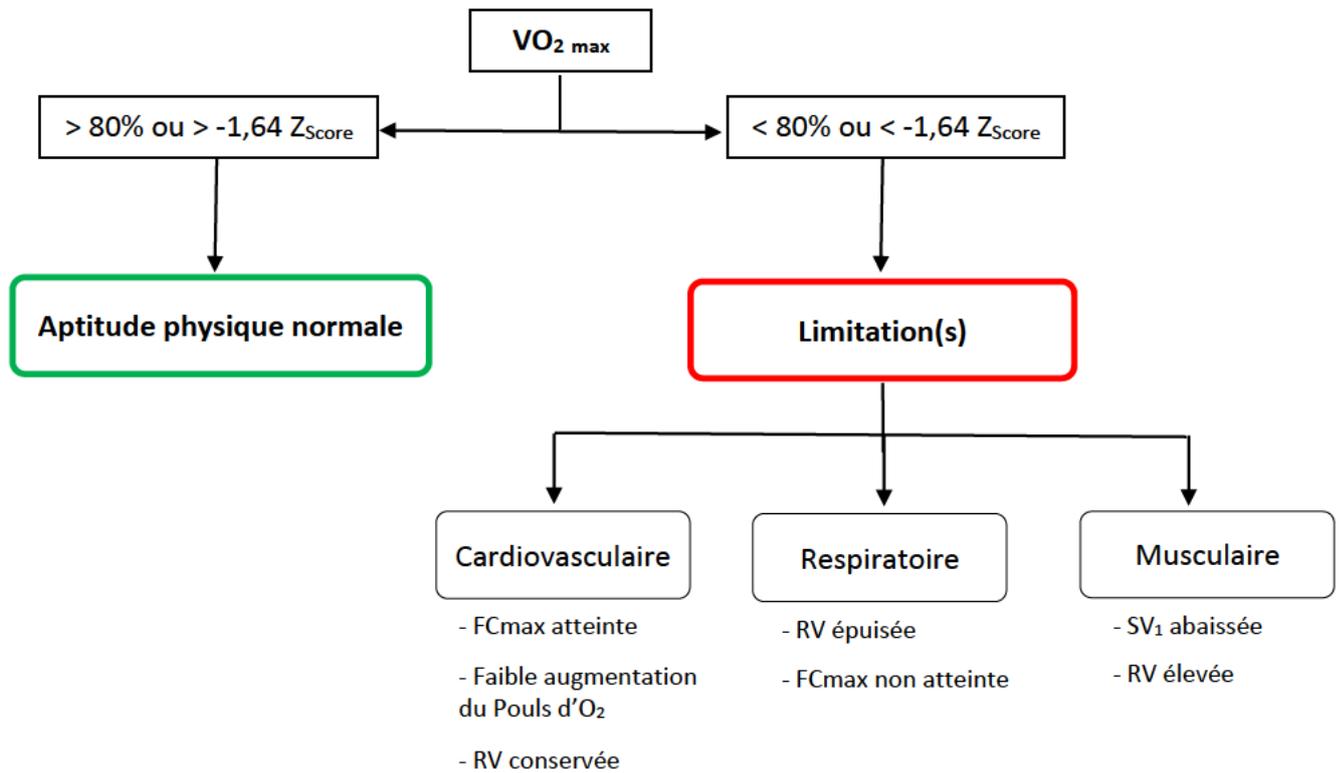


Figure 4 : Interprétation simplifiée d'une épreuve d'effort cardio-respiratoire.

FC, fréquence cardiaque ; RV, réserve ventilatoire ; SV_1 , premier seuil ventilatoire ; VO_2 , capacité de consommation d'oxygène.

C/ Epreuve d'effort cardio-respiratoire et mucoviscidose

Comme nous venons de le voir, les grandes avancées concernant la compréhension et la prise en charge de la mucoviscidose ont permis un changement drastique du pronostic des patients porteurs de cette maladie, reflété par une nette augmentation de l'espérance de vie. À présent, l'enjeu principal réside dans l'amélioration de leur qualité de vie.

L'épreuve d'effort cardio-respiratoire a pris au cours des dernières années une place croissante dans l'arsenal des explorations fonctionnelles pédiatriques, que ce soit pour des symptômes banals en population générale, mais aussi, et surtout, dans le suivi des maladies chroniques de l'enfant dont fait partie la mucoviscidose.

Dans cette troisième section d'introduction, nous nous intéresserons à l'apport de l'épreuve d'effort cardio-pulmonaire dans le domaine de la mucoviscidose.

1. Place de la CPET dans la mucoviscidose :

Chez l'enfant atteint de mucoviscidose, l'aptitude physique aérobie est altérée et se dégrade pendant l'adolescence (28).

En 2005 Pianosi et al objectivait que chez l'enfant atteint de mucoviscidose, la vitesse de chute du VO_{2max} était prédictive d'une moins bonne qualité de vie, ainsi qu'un marqueur pronostique important de la survie (29), résultat étayé par d'autres études de grandes envergures (30–32). Ces travaux ont permis de souligner l'importance de la CPET dans le cadre du suivi des enfants atteints de mucoviscidose, idéalement dans le cadre d'un bilan annuel exhaustif (33,34). En fournissant une évaluation complète de la fonction cardiaque, respiratoire et métabolique pendant l'exercice et la récupération (19), elle est un outil plus sensible que l'exploration de la fonction respiratoire (EFR) seule (35), et permet un dépistage précoce d'un éventuel déclin de la VO_{2max} .

Bien que la capacité physique aérobie soit connue comme altérée chez les patients atteints de mucoviscidose, on observe tout de même une nette amélioration de la VO_{2max} moyenne entre les études anciennes et récentes s'intéressant à la CPET dans cette population. **(Tableau 3)**.

Tableau 3 : Valeurs moyennes de VO_{2max} des principales études concernant la CPET dans la mucoviscidose. (Liste non exhaustive).

Cohortes	Effectif	Age (année)	VO _{2max} ml/kg/min*	VO _{2max} %*
1981 Orenstein et al.(36)	35	(10-30)	33,6	-
1986 Marcotte et al.(37)	50	20 (11-38)	33	68
1992 Nixon et al.(31)	109	17 (7-35)	35	70
1992 Lands et al.(38)	14	25,9	40,5	-
2005 Pianosi et al.(29)	28	10 (7-16)	41,2	-
2012 Van de Weert-van Leeuwen et al.(39)	149	13,2 (12-13)	41,4	96,2
2014 Hulzeboze et al.(32)	127	12,7 (11-14)	41,5	93,3
2017 Weir et al.(18)	39	11 (7-14)	42,8	107
2019 Hebestreit et al.(30)	433	16,6 (10-45)	-	82
2021 Du Berry et al.(35)	49	13,8 (8-18)	35,98	89,81

Les valeurs sont exprimées en moyennes

* Lorsqu'il s'agit d'une étude longitudinale, la valeur de VO_{2max} renseignée est la valeur initiale de l'étude.

2. Facteurs limitant la VO_{2max} chez les enfants atteints de mucoviscidose :

Les mécanismes exacts de l'intolérance à l'exercice chez les patients atteints de mucoviscidose ne sont pas encore totalement élucidés. Cependant, plusieurs facteurs ont été suggérés, comprenant une limitation ventilatoire, cardiaque et musculaire périphérique, ainsi que le déconditionnement à l'effort.

Limitation ventilatoire :

Classiquement, la fonction pulmonaire est stable et dans les limites inférieures de la normale dans l'enfance, puis commence à décliner progressivement avec le début de la puberté. Cette dégradation est principalement de nature obstructive, atteignant d'abord les voies aériennes distales (DEM₂₅₋₇₅), puis le VEMS, et enfin le rapport VEMS/CVF.

Les travaux de *Lands et al.* (38) et ceux de *Klijn et al.* (40) estiment que la **variation du VEMS** expliquerait environ un tiers des limitations de la capacité à l'exercice chez les patients atteints de mucoviscidose. Cependant, il semblerait que cela concerne avant tout les patients présentant une atteinte respiratoire sévère, tandis que l'on retrouverait une limitation respiratoire par **hyperventilation** chez les patients dont l'atteinte respiratoire est légère à modérée (41).

Enfin, une **hyperinflation pulmonaire dynamique** est également présentée comme facteur limitant (42). Elle est expliquée du fait de l'obstruction pulmonaire qui limite le flux expiratoire

tandis que la fréquence respiratoire et la demande ventilatoire augmentent au cours de l'effort (**Figure 5**).

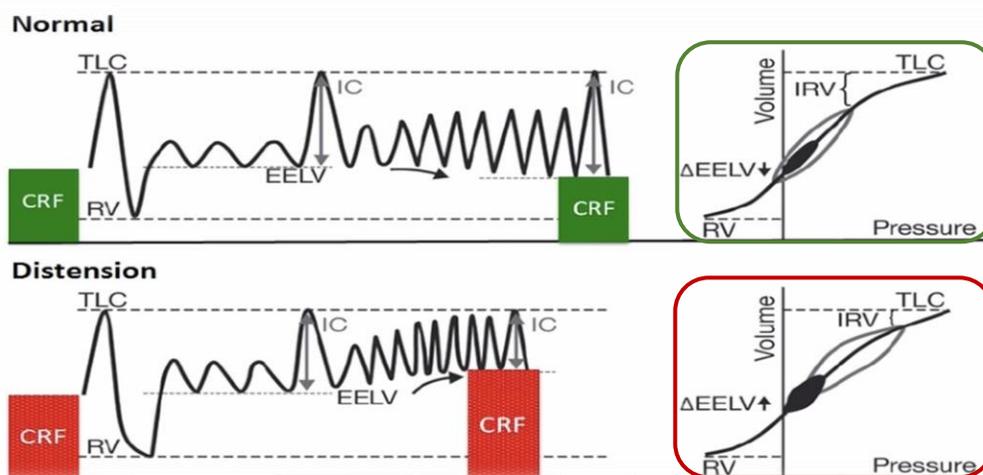


Figure 5 : Schématisation du mécanisme de l'hyperinflation pulmonaire au cours d'un effort, d'après l'étude de *O'Donnell et al.* sur le modèle de la bronchopneumopathie chronique obstructive (43).

CRF, capacité résiduelle fonctionnelle; EELV, volume pulmonaire en fin d'expiration; IC, capacité inspiratoire; IRV, volume de réserve inspiratoire; RV, volume résiduel; TLC, capacité pulmonaire totale.

- **Chez le sujet sain**, la capacité inspiratoire augmente au cours de l'effort, s'adaptant à la demande ventilatoire croissante. La capacité résiduelle fonctionnelle reste stable (*coloris vert*). Pour s'adapter à l'effort et à la demande croissante en oxygène, de faibles variations de pression entraîneront des changements relativement importants du volume courant pulmonaire (*encadré vert*).
- **Chez le sujet atteint d'un trouble ventilatoire obstructif**, la capacité inspiratoire est limitée au cours de l'effort du fait d'une expiration moins efficace et incomplète, entraînant un piégeage d'air dans les voies aériennes qui s'accumule à chaque cycle respiratoire. La capacité résiduelle fonctionnelle et le volume résiduel augmentent durant l'effort (*coloris rouge*). Ainsi, des pressions de plus en plus importantes seront nécessaires pour augmenter le volume courant, entraînant une inadéquation entre les besoins et le débit respiratoire disponible (*encadré rouge*).

Limitation cardiaque :

La réponse du débit cardiaque à l'exercice chez la plupart des patients atteints de mucoviscidose est normale (44). Cependant, certains patients peuvent atteindre ce débit cardiaque avec un **volume d'éjection systolique relativement faible** et une **fréquence cardiaque plus élevée** (45). Cette réponse atypique est multifactorielle. Les patients déconditionnés à l'exercice présentent des volumes d'éjection systolique plus faibles. De même, ceux ayant une masse musculaire plus faible pour une même consommation d'oxygène, auront une surface capillaire réduite avec des résistances vasculaires accrues au niveau du tissu musculaire, compensé au cours de l'effort par une augmentation de la fréquence cardiaque. Par ailleurs, des problèmes cardiaques peuvent découler de la maladie pulmonaire obstructive chronique, tel que le dysfonctionnement du ventricule droit provoqué par une hypertension pulmonaire due à une hypoxémie prolongée. Enfin, l'hyperinflation pulmonaire peut entraîner une diminution du retour veineux compromettant ainsi le débit du cœur droit, et donc du cœur gauche.

Limitation musculaire périphérique :

Les patients atteints de la mucoviscidose ont un catabolisme élevé de cause multifactorielle (cf *section A*), et ont ainsi des besoins nutritionnels accrus (notamment protéiques). Leur masse musculaire est globalement diminuée comparée à la population saine, même lorsque le poids global est dans les normes. La **capacité musculaire** semble alors un facteur limitant plus précis que la dénutrition ou l'IMC, facteurs largement reconnus dans les études plus anciennes (38). En 2003, *Salvadurai et al.* ont comparé la fonction musculaire et la dépense énergétique de 16 femmes athlètes atteintes de mucoviscidose à celle de 16 femmes sans antécédents. Cette étude retrouvait que même en l'absence de fonction pulmonaire ou statut nutritionnel altéré, le premier groupe présentait une altération du métabolisme musculaire, avec principalement une dépense énergétique de repos accrue et une capacité anaérobie altérée(46). Il existerait donc un défaut d'extraction et d'utilisation d'oxygène par le muscle, en plus d'une masse musculaire globale diminuée (47).

Déconditionnement à l'effort :

L'activité physique habituelle d'un patient atteint de mucoviscidose affecte directement son aptitude physique aérobie. En effet, un niveau d'activité physique hebdomadaire élevé est

Rôle du génotype CFTR sur la capacité physique aérobie ?

Il est clairement démontré que le génotype CFTR influence le pronostic de la maladie. En effet, les patients porteurs de *mutations à haut risque* (cf section A. 2.) ont un risque de mortalité 2 fois plus élevé que les patients porteurs de *mutations à bas risque*, avec une médiane de survie plus courte (50). Cependant, le lien entre le génotype et la capacité physique n'a pas été clairement démontré, et les études présentent des résultats divergents. L'équipe de *Selvadurai et al.* retrouvait une altération de la capacité aérobie et anaérobie chez les patients hétérozygotes deltaF508 associé à une mutation de classe I, II ou III (51). Toutefois, cette étude monocentrique australienne présentait quelques limites, dont des résultats tirés d'une analyse univariée sur un échantillon modeste (37 patients) sans ajustement sur le statut nutritionnel ou les infections respiratoire à *P.Aeruginosa*. En 2018, l'étude transversale internationale multicentrique de *Radtko et al.*, sur une cohorte de 728 patients, ne retrouvait pas de différence significative sur le VO_{2max} entre les génotypes à haut et bas risque (52).

D/ Place de notre étude

Nous venons d'aborder l'intérêt de l'épreuve d'effort cardio-respiratoire dans le suivi des enfants atteints de mucoviscidose, ainsi que les principaux facteurs connus limitant leur tolérance à l'exercice.

Cependant, il convient de souligner que la majeure partie des connaissances sur lesquelles nous nous sommes appuyés proviennent d'études non contrôlées. De plus, les quelques études incluant un groupe contrôle ont été réalisées sur des effectifs restreints, sont anciennes et ne représentent plus fidèlement la population actuelle (53,54).

Face aux progrès considérables dans le domaine de la mucoviscidose ces dernières décennies, il est nécessaire de fournir une évaluation actualisée de l'aptitude physique aérobie des patients atteints de mucoviscidose, et de la comparer à la population générale.

Dans cette étude, nous avons voulu évaluer l'aptitude physique aérobie d'une cohorte locale d'enfants atteints de mucoviscidose par CPET, et comparer les résultats à ceux de témoins sains. Nous avons secondairement voulu identifier les facteurs prédictifs de la VO_{2max} des enfants atteints de mucoviscidose.

Article Français :

1. Matériel et Méthode

1.1. Population et design de l'étude

Cette étude transversale contrôlée a été menée de juillet 2018 à décembre 2019 dans le laboratoire d'exploration fonctionnel pédiatrique de l'hôpital universitaire de Montpellier, en France. Des enfants âgés de 7 à 17 ans ont été recrutés. Ceux qui avaient des contre-indications absolues pour la CPET n'étaient pas éligibles. (55)

Deux groupes ont été identifiés : les enfants atteints de mucoviscidose et les enfants en bonne santé constituant le groupe témoin.

(1) Le groupe atteint de mucoviscidose était composé d'enfants suivis tous les trois mois au centre de mucoviscidose du CHU de Montpellier pour une mucoviscidose prouvée par un test de la sueur ≥ 60 mmol/L et une mutation authentifiée, et qui ont été référés à notre laboratoire d'exploration pédiatrique entre juillet 2018 et décembre 2019 pour la réalisation d'une CPET dans le cadre d'un suivi annuel systématique. Les enfants étaient considérés comme sédentaires s'ils déclaraient ne pas pratiquer d'activité physique en dehors de l'école. Chaque participant avait effectué une exploration fonctionnelle respiratoire avec spirométrie et pléthysmographie avant la CPET. Nous avons également recueilli des données anthropométriques, des marqueurs de gravité de la maladie liés à la mucoviscidose comprenant le génotype CFTR (classé à haut risque pour les patients présentant deux allèles mutés de classes I, II ou III ; et à faible risque pour ceux présentant au moins un allèle muté de classes IV, V, ou VI selon la classification fonctionnelle dérivée des travaux de Welsh et Smith (6)), les données microbiologiques, le score BHALLA estimé d'après le scanner thoracique réalisé dans l'année, la présence d'une insuffisance pancréatique, d'un diabète lié à la mucoviscidose (CFRD pour Cystic Fibrosis Related Diabete), d'une atteinte hépatique ou d'une polypose. Enfin, nous avons recueilli les traitements en cours du patient, parmi lesquels les modulateurs du CFTR. Les données microbiologiques étaient

basées sur les prélèvements de crachat effectués lors de chaque visite de contrôle dans l'année précédant l'épreuve d'effort. La colonisation chronique à *Pseudomonas aeruginosa* a été définie comme la présence de *P. aeruginosa* pendant plus de 6 mois sur 3 ECBC successifs (à au moins un mois d'intervalle), selon les critères du consensus européen (ECC) (56). Par extension, la même définition a été utilisée pour les autres germes.

(2) Comme dans nos précédentes études pédiatriques contrôlées similaires sur la CPET, le groupe témoin était constitué d'enfants adressés dans le service d'exploration fonctionnelle pour des symptômes fonctionnels non graves liés à l'exercice (souffle cardiaque, palpitation ou dyspnée) ou pour un certificat médical de sport (55,57–59). Ces enfants ont été classés comme témoins seulement si leur bilan s'est avéré totalement normal, comprenant un examen clinique, un électrocardiogramme, une échocardiographie et une spirométrie. Les enfants atteints d'une maladie chronique ou d'une atteinte organique quelle qu'elle soit (cardiaque, neurologique, respiratoire, musculaire ou rénale), nécessitant un traitement de fond, ou nécessitant une consultation médicale spécialisée supplémentaire, n'étaient pas éligibles.

1.2. Exploration fonctionnelle pédiatrique, spirométrie et CPET

Toutes les explorations fonctionnelles ont été faites dans les mêmes conditions, selon des procédures standardisées avant le début de l'étude, comprenant l'utilisation de masques faciaux pédiatriques (Hans Rudolph, Kansas, USA), d'un analyseur de gaz pour calibration (Cosmed Srl, Pavonna di Albano, Italie), d'un logiciel de mesure des flux respiratoires (Cosmed, Omnia, sous Windows 7-10), d'un équipement d'ECG à 12 dérivations (Norav, Allemagne), d'un oxymètre de pouls (Nonin Medical Inc, Plymouth, Minnesota, USA) et d'un tensiomètre manuel avec des brassards pédiatriques adaptés. Les tests de spirométrie et pléthysmographie ont été répétés au moins trois fois pour assurer leur reproductibilité (60), et les résultats du VEMS, CVF, CPT et des ratio VEMS/CVF et VR/CPT ont été exprimés en Z-scores (61). Le trouble ventilatoire obstructif

était défini par un rapport VEMS/CVF < -1,64 z-score ; le trouble ventilatoire restrictif par une CPT < -1.64 z-score ; une hyperinflation pulmonaire statique par un rapport VR/CPT > 1,64 z-score. L'EFR était considérée normale en l'absence de trouble ventilatoire obstructif, de trouble ventilatoire restrictif et d'hyperinflation pulmonaire statique.

Nous avons utilisé un protocole de test ergométrique sur ergocycle (vélo) avec pour objectif une durée globale d'exercice entre 8 et 12 minutes(62), comprenant une période de repos d'une minute, un échauffement de trois minutes (10 à 20 Watts (W)), une incrémentation triangulaire par paliers de 1 minute de charge fixe (10, 15 ou 20 W) avec une vitesse stable de pédalage sur cycloergomètre (60 à 80 cycles/minute), une récupération active de trois minutes (20 W) et une période de repos de deux minutes. La CPET était considérée comme maximale lorsque trois des quatre critères suivants étaient atteints : un quotient respiratoire ($QR=VCO_2/VO_2$) $\geq 1,1$, une fréquence cardiaque maximale > 85% de la fréquence cardiaque maximale prédite en fonction de l'âge, la présence de signes d'épuisement de l'enfant avec incapacité à poursuivre l'effort malgré les encouragements verbaux, un plateau de VO_2 (VO_{2max}) malgré l'intensité croissante de l'exercice. La valeur maximale de VO_2 (pic de VO_2) a été utilisée lorsque la VO_2 n'a pas atteint un plateau, restant une donnée fiable chez l'enfant (22). Les valeurs de VO_{2max} ont été normalisées en pourcentage de la VO_{2max} prédite (23). Une VO_{2max} < 80% des valeurs prédites indiquait une aptitude physique aérobie altérée (63).

Le seuil ventilatoire anaérobie (SV_1) a été mesuré en utilisant la méthode dite « V-slope » développée par Beaver et al (64). Une diminution du SV_1 < 55% des valeurs de la VO_{2max} prédite était en faveur d'un déconditionnement périphérique musculaire (55,65). La fréquence respiratoire et cardiaque maximale, la réserve ventilatoire (RV, considérée comme altérée si < 20%), l'efficacité ventilatoire (pente VE/VCO_2 , considérée comme altérée si > 30), le pouls d'oxygène (VO_2/FC), la pente d'efficacité de prélèvement d'oxygène (OUES pour Oxygen Uptake

Efficiency Slope) (26) et les principales variables respiratoires à l'exercice maximal ont été mesurées.

1.3. Analyses statistiques

La population étudiée a été décrite en utilisant des moyennes et écarts-types (SD) ou des médianes et quartiles (Q1-Q3) pour les variables quantitatives, et avec des fréquences pour les variables qualitatives. La distribution des variables continues a été testée en utilisant le test de Shapiro-Wilk. Les variables quantitatives ont été comparées en utilisant le test de Student lorsque la distribution était gaussienne sinon en utilisant le test de Mann-Whitney. Pour les variables qualitatives, les distributions ont été comparées en utilisant le test du chi2 ou le test exact de Fisher.

Les comparaisons des paramètres de CPET entre les enfants atteints de mucoviscidose et les témoins ont été réalisées avec des modèles linéaires généralisés ajustés sur l'âge, le sexe et l'IMC. Selon la distribution des variables, les corrélations ont été mesurées en utilisant les coefficients de corrélation de Pearson ou de Spearman.

La variation de la VO_{2max} annuelle entre le groupe mucoviscidose et le groupe contrôle a été évaluée par un modèle linéaire stratifié sur le sexe car l'interaction entre l'âge et le sexe était significative ($P=0,02$). Les résultats ont été illustrés par des nuages de points et leur droite de régression pour chaque groupe. Sur ces figures, la p-value représentait la comparaison de la pente entre les 2 groupes.

Dans le groupe mucoviscidose, une régression linéaire multiple a été utilisée pour identifier les déterminants de la VO_{2max} . Toutes les variables cliniquement pertinentes et les variables avec une $p\text{-value} \leq 0,20$ dans l'analyse univariée ont été incluses dans le modèle. La meilleure méthode

de sélection des variables a été déterminée en utilisant une validation croisée "leave-one-out" (LOO). La méthode retenue a été une sélection backward basée sur le critère d'information corrigé d'Akaike. Aucune colinéarité entre les variables n'a été détectée avec l'indicateur VIF. La normalité des résidus dans le modèle final a été testée en utilisant le test de Shapiro-Wilk.

La significativité statistique a été fixée à 0,05 et les analyses ont été effectuées en utilisant le logiciel SAS Enterprise Guide version 4.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

1.4. Ethique

L'étude a été menée en conformité avec les recommandations de Bonnes Pratiques Cliniques et les principes de la Déclaration d'Helsinki et a été approuvée par le comité d'éthique du CHU de Montpellier sous le numéro « IRB-MTP_2023_01_202201310 ». Le consentement éclairé a été obtenu de tous les parents ou tuteurs légaux, et leurs données ont été anonymisées.

2. Résultats

2.1. Population

Un total de 345 enfants a été inclus dans l'étude : 56 dans le groupe atteint de mucoviscidose et 289 dans le groupe témoin. Aucune famille n'a refusé de participer. Aucun événement indésirable n'a été signalé lors des explorations fonctionnelles.

Les caractéristiques de la population atteinte de mucoviscidose sont résumées dans le **Tableau 1**. Nous notons que 80% des patients avaient un génotype à haut risque. 20% bénéficiaient d'un modulateur du CFTR et 61% de l'azithromycine. Une colonisation chronique par *Pseudomonas Aeruginosa* a été observée chez douze patients soit 21% du groupe. Plus des deux-tiers des participants pratiquaient une activité physique extra-scolaire.

Bien que les patients atteints de mucoviscidose étaient plus âgés que les enfants du groupe contrôle, ils avaient une taille et un poids inférieur, avec un indice de masse corporelle réduit. Il n'y avait pas de différence en termes de sex-ratio. Le VEMS, la CVF et le ratio VEMS/CVF étaient significativement plus bas dans le groupe atteint de mucoviscidose (respectivement $-0.95 (\pm 1,72)$, $-0,51 (\pm 1,42)$, $-0,82 (\pm 1,16)$ z-score VS $0,46 (\pm 1,11)$, $0,51 (\pm 1,28)$, $0.00 (\pm 1,21)$ z-score ; $p < 0,01$). Le groupe atteint de mucoviscidose présentait 3 fois plus de trouble ventilatoire obstructif et 10 fois plus d'altération du VEMS comparé au groupe contrôle. 20% des patients atteints de mucoviscidose présentaient une hyperinflation pulmonaire statique. Près de 70% des patients atteints de mucoviscidose avaient une fonction pulmonaire normale (**Tableau 2**).

2.2. Résultats de l'épreuve d'effort cardio-respiratoire

Tous les enfants inclus dans l'étude ont réuni au moins 3 critères de maximalité, avec une charge maximale en valeur brute comparable entre les 2 groupes.

Dans le groupe mucoviscidose, la VO_{2max} par kilo moyenne était bonne ($39,64 \pm 9,22$ mL/kg/min), représentant $98,44\% \pm 19,48\%$ des valeurs prédites, mais significativement inférieure à celle des sujets sains ($43,42 \pm 7,63$ mL/kg/min), représentant $106,72\% \pm 16,65\%$ des valeurs prédites. Cela correspondait à une différence moyenne de $-3,79$ mL/kg/min pour un Intervalle de Confiance (IC) à 95% de $[-6,06$ à $-1,52]$ mL/kg/min ($p < 0,01$). Nous avons obtenu des résultats similaires après ajustement sur l'âge, le sexe et l'IMC. La proportion d'enfants présentant une altération de la VO_{2max} était près de trois fois plus élevée dans le groupe mucoviscidose que dans le groupe témoin (20% contre 7%, $p < 0,01$, respectivement).

Le pouls d'oxygène maximal était significativement plus faible dans le groupe mucoviscidose ($8,51 \pm 2,18$ mL/battement) par rapport au groupe témoin ($9,79 \pm 3,13$ mL/battement). Cela représentait une différence moyenne de $-1,27$ mL/battement (IC à 95% $[-1,96$; $-0,59]$ mL/battement ; $p < 0,01$).

Dans le groupe mucoviscidose, la pente VE/VCO₂ était significativement plus élevée que dans le groupe témoin (31,46±4,58 contre 29,46±4,24 respectivement ; p<0,01), avec une proportion d'enfants présentant une efficacité ventilatoire altérée plus importante (63% contre 43% respectivement ; p<0,01). La réserve ventilatoire était plus élevée dans le groupe mucoviscidose (35.26±19.69% contre 29.24±14.42% ; p 0,02), mais la proportion de réserve ventilatoire altérée était similaire entre les deux groupes (18% contre 25% ; p 0,23). Aucune différence significative n'a été observée pour les équivalents ventilatoires, la PetCO₂, et l'OUES/kg.

Le seuil ventilatoire anaérobie (SV₁) était similaire entre les deux groupes, et une altération de ce seuil (SV₁ <55%) a été observée chez 11% des participants dans chaque groupe.

Après ajustement des paramètres de CPET sur l'âge, le sexe et l'IMC, des résultats comparables ont été observés pour la VO_{2max}, la pente VE/VCO₂, la réserve ventilatoire et le pouls d'oxygène maximal (**Tableau 3**).

Chez les enfants de sexe féminin, la VO_{2max} a diminué de manière significativement plus rapide avec l'âge dans le groupe mucoviscidose que chez les témoins (-2,42 mL/kg/min par an, IC à 95% [-3,03 à -1,81] contre -0,40 mL/kg/min par an, IC à 95% [-0,84 à -0,03], p <0,0001, respectivement) (**figure 1**). Cela correspond à une diminution de 4,41 % de la VO_{2max} prédite par an chez les filles atteintes de mucoviscidose. Aucune différence n'a été observée chez les sujets de sexe masculin (-0,80 mL/kg/min par an, IC à 95% [-2,04 à 0,44] contre -0,03 mL/kg/min par an, IC à 95% [-0,45 à 0,39], p = 0,14, respectivement) (**figure 2**).

2.3. Déterminants de la VO_{2max} du groupe mucoviscidose

Nous retrouvons une association entre la diminution de la VO_{2max} et un âge élevé, un IMC élevé, le sexe féminin, un faible VEMS, un faible pouls d'O₂ et une réserve ventilatoire élevée.

Aucune association n'a été trouvée entre la VO_{2max} et une colonisation microbienne ou une cure d'antibiotique per os ou intraveineuse dans l'année.

Le modèle multivarié final expliquait 96 % de la variabilité de la VO_{2max} dans le groupe mucoviscidose (**Tableau 4**).

3. Discussion

3.1. Discussion

Cette étude contrôlée incluant 345 enfants a permis de comparer la capacité physique aérobie évaluée par la mesure de la VO_{2max} de 56 patients atteints de mucoviscidose par rapport à des sujets sains. Dans le groupe mucoviscidose, la VO_{2max} était globalement bonne même si statistiquement plus basse que dans la population contrôle.

Dans cette étude, l'aptitude physique aérobie était considérée comme normale pour 80% des patients atteints de mucoviscidose. La VO_{2max} moyenne ainsi retrouvée dans notre cohorte d'enfants atteints de mucoviscidose était nettement plus élevée que les deux célèbres cohortes historiques d'enfants et d'adultes de P Pianosi et P A Nixon qui décrivaient des moyennes respectivement à 65% et 70% de la théorique (29,31). A titre de comparaison, dans une précédente étude de notre équipe publiée en 2022 suivant le même protocole et visant à évaluer l'aptitude physique aérobie d'enfant asthmatique, la valeur moyenne de la VO_{2max} était mesurée à 38,6±8,6 mL/kg/min soit à 94%±19% de la valeur théorique, ce qui est aussi inférieur à notre cohorte de patients mucoviscidose présentée (59). Dans cette population asthmatique, le déconditionnement musculaire était significativement plus fréquent comparé à la population

contrôle et associé à une diminution de la VO_{2max} , ce qui n'est pas retrouvé dans notre étude. En effet, le groupe atteint de mucoviscidose n'était pas plus déconditionné que le groupe contrôle, ce qui peut être expliqué par une prise en charge active valorisant l'activité physique dès le plus jeune âge dans cette population. De même, alors que la dénutrition était classiquement décrite comme associée à une altération de la VO_{2max} (37), nous avons au contraire retrouvé dans notre étude une association entre un IMC élevé et une VO_{2max} basse. Ce résultat, connu dans la population générale y compris pédiatrique, est en partie expliqué par l'augmentation de la masse adipeuse au détriment de la masse musculaire, limitant la capacité de consommation d'oxygène (66).

Cette nette amélioration de l'aptitude physique aérobie des patients atteints de mucoviscidose observée dans notre étude reflète les importantes avancées dans la prise en charge et l'amélioration du pronostic de la pathologie.

Toutefois, notre étude retrouvait toujours une différence statistiquement significative de l'aptitude physique aérobie entre le groupe mucoviscidose et le groupe témoin, avec un risque d'avoir une VO_{2max} altérée multiplié par 3. Même si 70% des patients avaient une fonction respiratoire normale, la diminution du VEMS restait sans surprise associée à une VO_{2max} plus basse comme le montre la plupart des études sur le sujet (37,40,41). Cependant nous n'avons pas retrouvé d'association entre la présence d'une limitation ventilatoire et la diminution de la VO_{2max} . Au contraire, l'augmentation de la réserve ventilatoire était associée à une VO_{2max} plus basse. Cela pourrait suggérer la présence d'une limitation extra-respiratoire à l'effort dans cette population. Fait intéressant, la moindre progression du pouls d' O_2 au maximum de l'effort était aussi associée à une VO_{2max} plus basse. Le Pouls d' O_2 mesuré lors d'une épreuve d'effort est un reflet du volume d'éjection systolique (VES) du ventricule gauche. Cette limitation du VES était déjà décrite dans la littérature (45). Le mécanisme pourrait impliquer une hyperinflation dynamique (67) qui augmenterait la pression intra thoracique. L'augmentation de la pression

intra thoracique pourrait limiter le retour veineux systémique (68) mais aussi altérer la fonction diastolique du ventricule gauche et donc le VES, comme cela a été précédemment décrit dans la BPCO (69). Ce mécanisme pourrait même intéresser les patients présentant une mucoviscidose dite légère ou modérée (70).

Enfin cette étude souligne tout l'intérêt de la réalisation des CPET dans la population d'enfants atteints de mucoviscidose. La CPET permet d'évaluer la VO_{2max} , facteur corrélé à la survie et à la qualité de vie dans cette population. Elle apparaît aussi comme un examen sensible permettant de mettre en évidence une diminution de l'aptitude physique et d'étudier les facteurs limitant l'exercice par rapport à une population contrôle. Enfin, cet examen permet de délivrer une information précise sur l'état de santé d'une population et de mettre en évidence des domaines de recherche d'intérêts pour l'avenir.

Du fait de la quasi-généralisation de l'utilisation des modulateurs du CFTR chez les patients atteints de mucoviscidose de plus de 6 ans, de futurs travaux pourraient s'intéresser à l'impact sur l'aptitude physique aérobie de ces enfants. D'autres études pourraient aussi aider à mieux caractériser les interactions cœur-poumons à l'effort en définissant notamment mieux le lien entre une hyperinflation pulmonaire dynamique et le débit cardiaque dans cette population.

3.2. Limites de l'étude

Le groupe contrôle de cette étude a été recruté uniquement à partir de l'hôpital et pourrait ne pas représenter un échantillon de personnes en bonne santé que l'on retrouverait dans la population générale. Cependant notre population contrôle est l'origine de nouvelle référence z-score de VO_{2max} pédiatrique permettant de généraliser ces résultats (25,27).

Durant la réalisation de notre étude, seuls 20% des patients atteints de mucoviscidose étaient traités par un modulateur du CFTR. Aucun ne bénéficiaient encore de l'association elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (Kaftrio®). Maintenant que ce traitement est disponible pour la plupart des patients de plus de 6 ans, il serait intéressant d'évaluer son impact sur la capacité physique aérobie des enfants de notre cohorte qui en bénéficient désormais. (**Annexe 2**)

4. Conclusion :

Nous avons comparé l'aptitude physique aérobie de 56 patients atteints de mucoviscidose à 289 témoins du même âge, mesurée par CPET. La VO_{2max} était globalement bonne dans le groupe mucoviscidose, même si statistiquement plus basse que dans la population contrôle, avec un risque d'altération multiplié par 3.

L'altération de la VO_{2max} était sans surprise associée à un âge élevé, au sexe féminin et un faible VEMS. Nous avons également retrouvé trois autres déterminants : un IMC élevé, un faible pouls d' O_2 , et une réserve ventilatoire élevée.

L'utilisation de la CPET dans le suivi des enfants atteints de mucoviscidose apparaît comme un examen sensible permettant d'évaluer la capacité de consommation d'oxygène et mettre en évidence des facteurs limitant l'exercice, nous permettant de cibler les patients plus vulnérables. De futurs travaux devront être menés pour mieux caractériser les interactions cœur-poumon à l'effort, et évaluer l'impact des modulateurs du CFTR sur l'aptitude physique des enfants.

Tableaux et Figures :

Tableau 1 : Caractéristiques du groupe d'enfants atteints de mucoviscidose

Génétique	Haut risque	45 (80)
	Bas risque	11 (20)
Dilatation des bronches		47 (84)
Score Bhalla (0 à 25)		8.43 ± 4.60
ABPA		12 (21)
Polypose naso-sinusienne		15 (27)
Insuffisance pancréatique supplémentée		53 (95)
Diabète (CFRD)		6 (11)
Atteinte hépatique		15 (27)
Sport extrascolaire		40 (71)
Microbiologie		
Staphylocoque Auréus chronique		37 (66)
Pseudomonas Aeruginosa	Aigue	17 (30)
	Chronique	12 (21)
Aspergillus	Aigue	12 (21)
	Chronique	7 (13)
Stenotrophomonas Maltophilia chronique		2 (4)
Achromobacter Xylosidans chronique		2 (4)
Mycobactérie	> ou = 2	2 (4)
	1 fois	1 (2)
Haemophilus Influenzae chronique		0 (0)
Burkholderia Cepacia		0 (0)
Antibiotique PO dans l'année	N(%)	37 (66)
	Moyenne ± ET	1.73 ± 1.17
Antibiotique IV dans l'année	N(%)	11 (20)
	Moyenne ± ET	1.27 ± 0.47
Antibiotique inhalé		24 (43)
Azithromycine		34 (61)
Modulateur CFTR	N(%)	11 (20)
	Ivacaftor	1 (9)
	Lumalافتor/Ivacaftor	10 (91)
Biothérapie	N(%)	4 (7)
	Omalizumab	4 (100)

Les valeurs sont exprimées en moyennes ± écart-type ou N(%).

ABPA, aspergillose broncho-pulmonaire allergique; CFRD, cystic fibrosis related diabète; CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; ET, écart-type; IV, intraveineux; PO, per os.

Tableau 2 : Principales données démographiques et fonctionnelles respiratoires

Variables		Mucoviscidoses (56)	Contrôles (289)	Diff. Moy. [IC 95%]	P value
Données démographiques					
Age	(années)	12.72 ± 2.75	11.30 ± 2.40	-1.41 [-2.12;-0.71]	< 0.01
Taille	(cm)	149.07 ± 14.69	151.12 ± 15.27	2.05 [-2.31;6.41]	0.54
	(Z-score)	-0.15 ± 1.31	0.97 ± 1.19	1.12 [0.78;1.47]	< 0.01
Poids	(Kg)	40.62 ± 12.43	42.95 ± 13.12	2.33 [-1.41;6.06]	0.28
	(Z-score)	-0.17 ± 0.96	0.97 ± 1.44	1.14 [0.84;1.44]	< 0.01
IMC	(Z-score)	-0.11 ± 1.03	0.44 (± 1.25)	0.55 [0.20;0.90]	< 0.01
Homme		29 (52)	163 (56)	4.62 [-9.67;18.90]	0.52
Epreuves fonctionnelles respiratoires					
VEMS	(Z-score)	-0.95 ± 1.72	0.46 ± 1.11	1.41 [0.93;1.89]	< 0.01
VEMS altéré	N(%)	19 (33)	8 (3)	30.93 [18.36;43.5]	< 0.01
CVF	(Z-score)	-0.51 ± 1.42	0.51 ± 1.28	1.03 [0.65;1.40]	< 0.01
VEMS/ CVF	(Z-score)	-0.82 ± 1.16	0.00 ± 1.21	0.82 [0.47;1.17]	< 0.01
TVO		11 (20)	19 (7)	-12.53 [-23.38;-1.67]	< 0.01
CPT	(Z-score)	0.35 ± 1.30	–	–	–
TVR		3 (5)	–	–	–
VR/CPT	(Z-score)	0.92 ± 1.14	–	–	–
Trapping		11 (20)	–	–	–
EFR normale*		39 (70)	–	–	–

Les valeurs sont exprimées en moyennes ± écart-type ou N(%)

* Défini par l'absence de TVO, de TVR et de trapping.

CPT, capacité pulmonaire totale; CVF, capacité vitale forcée; Diff. Moy. [IC 95%], différence de moyenne [intervalle de confiance 95%]; EFR, exploration fonctionnelle respiratoire; IMC, indice de masse corporelle; Trapping, hyperinflation pulmonaire statique = VR/CPT > 1,64 Z Score; TVO, trouble ventilatoire obstructif; TVR, trouble ventilatoire restrictif; VEMS, volume expiratoire maximale seconde (altéré si < -1,64 Z Score); VR, volume résiduel.

Tableau 3 : Paramètres de la CPET (Cardiopulmonary exercise test) : comparaison entre groupe mucoviscidose et groupe contrôle

Variables	Valeurs brutes CPET				Valeurs ajustées CPET*			
	Mucoviscidose	Contrôles	Diff.Moy. [IC95%]	P value	Mucoviscidose	Contrôles	Diff.Moy. [IC95%]	P value
VO ₂ max (mL/kg/min)	39.64 ± 9.22	43.42 ± 7.63	-3.79 [-6.06 ; -1.52]	< 0.01	38.66 ± 0.80	43.08 ± 0.34	-4.42 [-6.14;-2.70]	< 0.01
VO ₂ max (%)	98.44 ± 19.48	106.72 ± 16.65	-8.28 [-13.20 ; -3.36]	< 0.01	96.65 ± 2.06	107.31 ± 0.89	-10.66 [-15.11;-6.22]	< 0.01
VO ₂ max < 80%	11 (20)	19 (7)	-13.07 [-23.86;-2.28]	< 0.01				
Watt max	120.00 ± 43.15	116.52 ± 71.53	3.48 [-10.65;17.61]	0.50	96.86 ± 5.76	119.189 ± 2.48	-22.33 [-34.80;-9.86]	< 0.01
SV ₁ (mL/kg/min)	27.62 ± 6.21	28.98 ± 6.45	-1.36 [-3.23;0.51]	0.15	27.65 ± 0.67	28.629 ± 0.28	-0.98 [-2.43;0.46]	0.18
SV ₁ (%)	68.71 ± 13.66	71.16 ± 14.29	-2.45 [-6.59;1.69]	0.24	68.85 ± 1.70	71.239 ± 0.72	-2.39 [-6.06;1.28]	0.20
SV ₁ <55%	6 (11)	33 (11)	0.31 [-8.84;9.46]	0.95				
RV (%)	35.26 ± 19.69	29.24 ± 14.42	6.01 [0.49;11.53]	0.02	34.50 ± 2.11	29.64 ± 0.91	4.862 [0.29;9.44]	0.04
RV < 20%	10 (18)	73 (25)	-7.49 [-18.71;3.73]	0.23				
Vt (mL/kg)	31.48 ± 7.05	30.50 ± 5.93	0.98 [-0.78;2.74]	0.27	29.80 ± 0.73	30.62 ± 0.32	-0.82 [-2.41;0.76]	0.31
FR max (/min)	47.62 ± 9.57	51.86 ± 10.14	-4.24 [-7.14;-1.35]	< 0.01	48.49 ± 1.35	51.60 ± 0.59	-3.11 [-6.05;-0.17]	0.04
PetCO ₂ (mmHg)	34.43 ± 4.10	33.63 ± 4.57	0.80 [-0.50;2.09]	0.21	34.25 ± 0.60	33.61 ± 0.26	0.64 [-0.66;1.95]	0.33
VEqO ₂	35.29 ± 5.58	35.29 ± 5.58	1.26 [-0.38;2.89]	0.17	35.98 ± 0.77	35.521 ± 0.33	0.46 [-1.21;2.12]	0.59
VEqCO ₂	32.07 ± 4.20	31.39 ± 3.94	0.68 [-0.46;1.82]	0.26	32.11 ± 0.54	31.49 ± 0.23	0.65 [-0.52;1.83]	0.28
FC max (/min)	181.43 ± 12.02	187.91 ± 10.76	-6.48 [-9.63;-3.33]	< 0.01	181.14 ± 1.52	187.96 ± 0.66	-6.82 [-10.12 ; -3.53]	< 0.01
FCmax/FCmax prédite (%)	87.32 ± 5.97	90.05 ± 5.31	-2.73 [-4.29;-1.18]	< 0.01	86.68 ± 0.73	90.176 ± 0.31	-3.50 [-5.08;-1.92]	< 0.01
Pouls d'O ₂ (mL/battement)	8.51 ± 2.18	9.79 ± 3.13	-1.27 [-1.96;-0.59]	< 0.01	7.74 ± 0.26	9.788 ± 0.11	-2.05 [-2.61;-1.48]	< 0.01
QR max	1.14 ± 0.11	1.12 ± 0.12	0.01 [-0.02;0.05]	0.48	1.12 ± 0.01	1.128 ± 0.01	-0.01 [-0.04;0.02]	0.47
Pente VE/VCO ₂	31.46 ± 4.58	29.46 ± 4.24	2.01 [0.76;3.26]	< 0.01	32.10 ± 0.55	29.44 ± 0.23	2.66 [1.46;3.85]	< 0.01
Pente VE/VCO ₂ >30	34 (63)	125 (43)		< 0.01				
OUES	1824.65 ± 421.87	1887.49 ± 637.55	-62.85 [-198.82;73.13]	0.96	1660.53 ± 57.95	1889.88 ± 24.44	-229.36 [-354.49;-104.26]	< 0.01
OUES/kg	46.42 ± 11.56	44.61 ± 9.50	1.81 [-1.52;5.14]	0.30	45.8 ± 1.13	44.17 ± 0.48	1.63 [-0.81;4.06]	0.19

Les valeurs sont exprimées en moyennes ± écart-type ou N(%). Les P value < 0.05 sont marquées en gras. *Ajustement sur âge, sexe, IMC.

Diff. Moy., différence de moyenne; CPET, cardio-pulmonary exercise test; FC, fréquence cardiaque; FR, fréquence respiratoire; OUES, oxygen uptake efficiency slope; $P_{et}CO_2$, pression de CO_2 en fin d'expiration; Pente VE/VCO_2 , pente du rapport entre la ventilation minute et la production de dioxyde de carbone; Pouls d' O_2 , VO_2/FC : quantité d'oxygène consommé par battement cardiaque; QR, quotient respiratoire (VCO_2/VO_2); RV, réserve ventilatoire: différence entre la VE max constatée et la ventilation volontaire maximale (VMM) théorique par minute; SV_1 , premier seuil ventilatoire; $VEqCO_2$, équivalent ventilatoire en dioxyde de carbone: ratio entre le volume d'air ventilant les poumons et le volume de dioxyde de carbone produit; $VEqO_2$, équivalent ventilatoire en oxygène: ratio entre le volume d'air ventilant les poumons et le volume d'oxygène consommé; V_t , volume courant; VO_{2max} , consommation d'oxygène maximal.

Figure 1 : Relation entre l'âge et la VO_{2max} chez les sujets féminins. La valeur p illustre la comparaison entre les deux pentes.

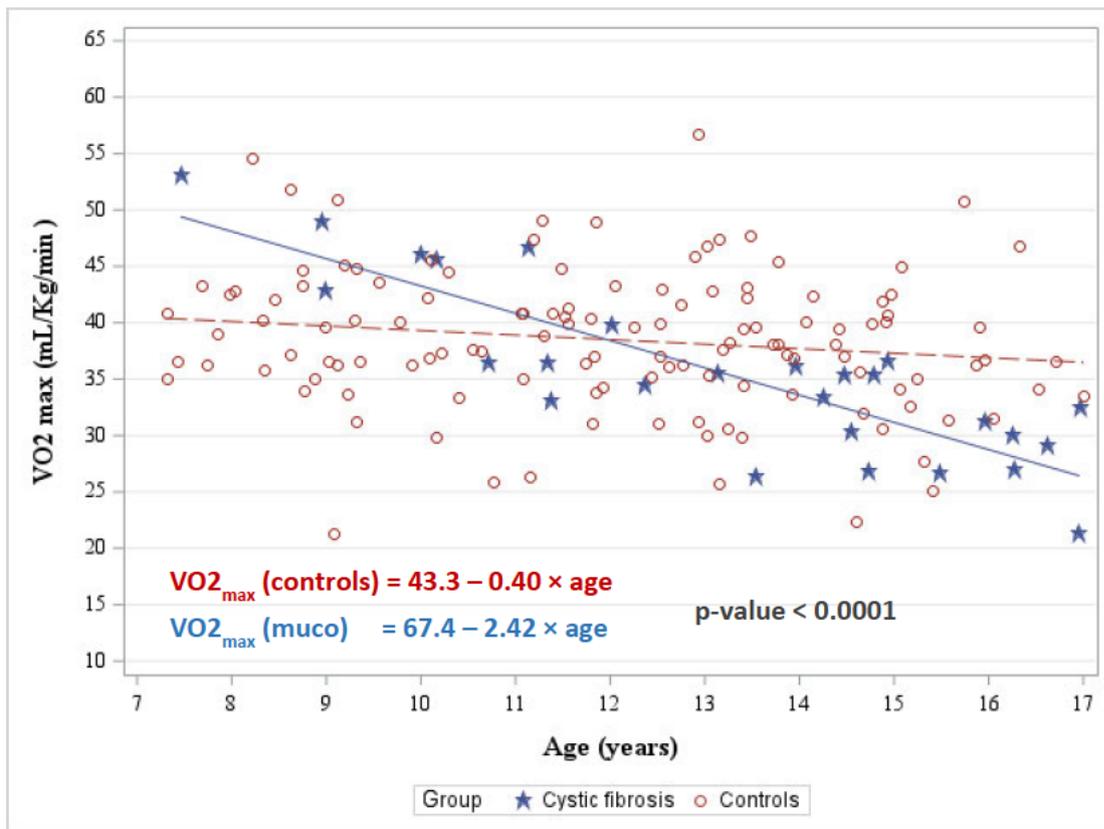


Figure 2 : Relation entre l'âge et la VO_{2max} chez les sujets masculins. La valeur p illustre la comparaison entre les deux pentes.

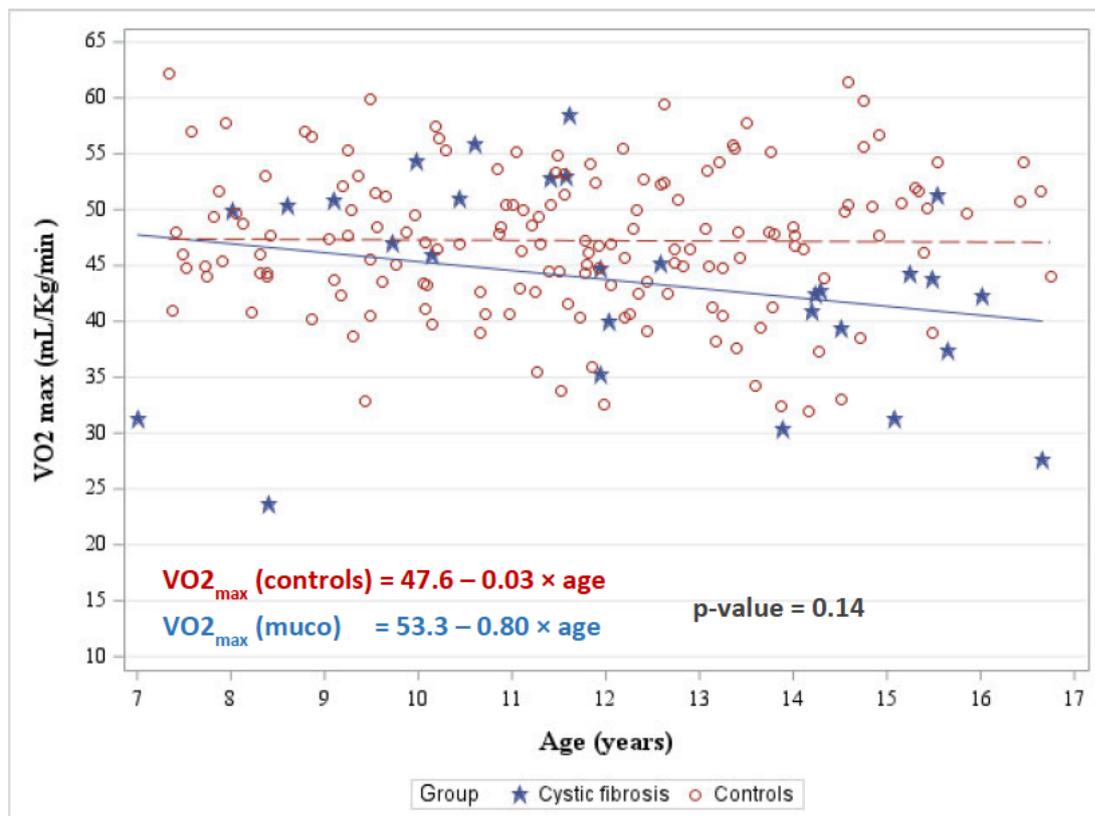


Tableau 4 : Déterminants de la VO₂max dans le groupe des enfants atteints de mucoviscidose (modèle de régression linéaire)

Variables	Analyse univariée				Analyse multivariée (N=54)		
	N	r	β brut [IC95%]	P value	β ajusté [IC95%]	P value	
Age (années)*	56	-0.55	-1.77 [-2.55;-1.00]	< 0.01	-0.47 [-0.83;-0.12]	0.01	
IMC (z-score)*	56	-0.49	-4.35 [-6.48;-2.21]	< 0.01	-1.10 [-1.91;-0.30]	0.01	
VEMS (z-score)*	56	0.38	2.03 [0.68;3.39]	< 0.01	0.93 [0.51;1.35]	<0.01	
CVF (z-score)	56	0.30	1.76 [0.05;3.46]	0.04	-	-	
VEMS/ CVF (z-score)	56	0.34	2.71 [0.68;4.75]	< 0.01	-	-	
CRF (z-score)	56	-0.06	-0.55 [-2.20;1.10]	0.51	-	-	
CPT (z-score)	56	0.01	0.05 [-1.88;1.99]	0.96	-	-	
VR/CPT (z-score)*	56	-0.30	-2.41 [-4.53;-0.30]	0.03	-	-	
Pouls d'O₂ max/kg (mL/battement/kg)*	56	0.95	180.97 [165.39;196.55]	< 0.01	126.18 [98.69;153.67]	<0.01	
RV (%)*	56	-0.42	-0.17 [-0.29;-0.05]	0.01	-0.03 [-0.07 ;0.01]	0.07	
Pente VE/VCO ₂	54	0.05	0.10 [-0.45;0.65]	0.72	-	-	
Moy. ± ET							
VO ₂ au SV ₁ /VO ₂ max prédite <55%*	Présent	6	30.88 ± 7.78	-10.36 [-17.75 ; -2.96]	< 0.01	-	-
	Absent	48	41.24 ± 8.59	-			
Sexe*	Femme	29	35.45 ± 7.72	-8.09 [-12.56 ; -3.61]	< 0.01	-1.81 [-3.31 ; -0.00]	0.02
	Homme	27	43.53 ± 8.90	-			
Risque génétique	Bas risque	11	38.07 ± 9.88	-1.95 [-8.20 ; 4.31]	0.54	-	-
	Haut risque	45	40.02 ± 9.13	-			
Pseudomonas Aeruginosa Chronique	Absent	44	39.59 ± 9.42	-0.23 [-6.31 ; 5.85]	0.94	-	-
	Présent	12	39.82 ± 8.86	-			
Polypose nasosinusienne*	Présent	15	35.11 ± 8.16	-6.19 [-11.56 ; -0.81]	0.02	-	-
	Absent	41	41.29 ± 9.12	-			
Modulateur du CFTR*	Présent	11	36.01 ± 7.51	-4.51 [-10.67 ; 1.64]	0.15	-	-
	Absent	45	40.52 ± 9.46	-			
Azithromycine*	Absent	22	36.65 ± 9.59	-4.93 [-9.85 ; 0.001]	0.05	-	-
	Présent	34	41.57 ± 8.57	-			

Les valeurs sont exprimées en coefficients de corrélation (r) ou des moyennes ± écart-type.

* Variables intégrées dans l'analyse multivariée. Les variables associées à la VO₂max en univariée et en multivariée sont marquées en gras.

β [IC95%], Beta \pm Intervalle de confiance à 95%, Beta étant le coefficient de régression linéaire;
r, coefficient de corrélation ; ET, écart type ; CPT, capacité pulmonaire totale; CRF, capacité résiduelle fonctionnelle; CVF, capacité vitale forcée ; Pente VE/VCO₂, pente du rapport entre la ventilation minute et la production de dioxyde de carbone; Pouls d'O₂, VO₂/FC: quantité d'oxygène consommée par battement cardiaque; RV, réserve ventilatoire: différence entre la VE max constatée et la ventilation volontaire maximale (VMM) théorique par minute; SV₁, premier seuil ventilatoire; VEMS, Volume expiré maximal en une seconde; VO_{2max}, consommation d'oxygène maximal.

Bibliographie :

1. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 5 juin 2021;397(10290):2195-211.
2. Munck A, Dhondt JL, Sahler C, Roussey M. Implementation of the French Nationwide Cystic Fibrosis Newborn Screening Program. *The Journal of Pediatrics*. 1 août 2008;153(2):228-233.e1.
3. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 8 sept 1989;245(4922):1073-80.
4. He M, Liu S, Gallolu Kankanamalage S, Borromeo MD, Girard L, Gazdar AF, et al. The Epithelial Sodium Channel (α ENaC) Is a Downstream Therapeutic Target of ASCL1 in Pulmonary Neuroendocrine Tumors. *Transl Oncol*. avr 2018;11(2):292-9.
5. Gradient of distribution in Europe of the major CF mutation and of its associated haplotype. European Working Group on CF Genetics (EWGCFG). *Hum Genet*. sept 1990;85(4):436-45.
6. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*. 2 juill 1993;73(7):1251-4.
7. Keogh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. *J Cyst Fibros*. mars 2018;17(2):218-27.
8. Elborn JS, Bell SC, Madge SL, Burgel PR, Castellani C, Conway S, et al. Report of the European Respiratory Society/European Cystic Fibrosis Society task force on the care of adults with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 1 févr 2016;47(2):420-8.
9. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PDJ, Burton B, Cao D, Neuberger T, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 3 nov 2009;106(44):18825-30.
10. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 3 nov 2011;365(18):1663-72.
11. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 16 juill 2015;373(3):220-31.
12. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 7 nov 2019;381(19):1809-19.
13. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Durieu I, Kanaan R, Macey J, Grenet D, et al. The French Compassionate Program of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del CFTR variant. *Eur Respir J*. 16 févr 2023;2202437.
14. Arena R, Sietsema KE. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease. *Circulation*. 15 févr 2011;123(6):668-80.
15. Wood PH. Appreciating the consequences of disease: the international classification of impairments, disabilities, and handicaps. *WHO Chron*. oct 1980;34(10):376-80.

16. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2003;167(2):211-77.
17. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. European Respiratory Society. *Eur Respir J.* nov 1997;10(11):2662-89.
18. Weir E, Burns PD, Devenny A, Young D, Paton JY. Cardiopulmonary exercise testing in children with cystic fibrosis: one centre's experience. *Arch Dis Child.* mai 2017;102(5):440-4.
19. Urquhart DS, Vendrusculo FM. Clinical interpretation of cardiopulmonary exercise testing in cystic fibrosis and implications for exercise counselling. *Paediatr Respir Rev.* sept 2017;24:72-8.
20. Gavotto A, Requirand A, Amedro P. Épreuve d'effort cardio-respiratoire chez l'enfant. *Perfectionnement en Pédiatrie.* 1 juin 2021;4(2):144-51.
21. Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, Louvaris Z, Berton D, Urquhart DS, et al. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *Eur Respir Rev.* 31 déc 2019;28(154):180101.
22. Takken T, Bongers BC, van Brussel M, Haapala EA, Hulzebos EHJ. Cardiopulmonary Exercise Testing in Pediatrics. *Ann Am Thorac Soc.* juill 2017;14(Supplement_1):S123-8.
23. Cooper DM, Weiler-Ravell D, Whipp BJ, Wasserman K. Aerobic parameters of exercise as a function of body size during growth in children. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology.* 1 mars 1984;56(3):628-34.
24. Matecki S, Prioux J, Amsallem F, Mercier J, Prefaut C, Ramonatxo M, et al. [Maximal oxygen uptake in healthy children: factors of variation and available standards]. *Rev Mal Respir.* oct 2001;18(5):499-506.
25. Gavotto A, Mura T, Rhodes J, Yin SM, Hager A, Hock J, et al. Reference values of aerobic fitness in the contemporary paediatric population. *Eur J Prev Cardiol.* 21 févr 2023;zwad054.
26. Gavotto A, Vandenberghe D, Abassi H, Huguet H, Macioce V, Picot MC, et al. Oxygen uptake efficiency slope: a reliable surrogate parameter for exercise capacity in healthy and cardiac children? *Archives of Disease in Childhood.* 1 déc 2020;105(12):1167-74.
27. Amedro P, Matecki S, Pereira Dos Santos T, Guillaumont S, Rhodes J, Yin SM, et al. Reference Values of Cardiopulmonary Exercise Test Parameters in the Contemporary Paediatric Population. *Sports Med Open.* 1 août 2023;9(1):68.
28. Coates AL, Boyce P, Muller D, Mearns M, Godfrey S. The role of nutritional status, airway obstruction, hypoxia, and abnormalities in serum lipid composition in limiting exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand.* mai 1980;69(3):353-8.
29. Pianosi P, Leblanc J, Almudevar A. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. *Thorax.* janv 2005;60(1):50-4.
30. Hebestreit H, Hulzebos EHJ, Schneiderman JE, Karila C, Boas SR, Kriemler S, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing Provides Additional Prognostic Information in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 avr 2019;199(8):987-95.
31. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 17 déc 1992;327(25):1785-8.

32. Hulzebos EHJ, Bomhof-Roordink H, van de Weert-van Leeuwen PB, Twisk JWR, Arets HGM, van der Ent CK, et al. Prediction of mortality in adolescents with cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exerc.* nov 2014;46(11):2047-52.
33. Urquhart DS, Saynor ZL. Exercise testing in cystic fibrosis: Who and why? *Paediatr Respir Rev.* juin 2018;27:28-32.
34. Hebestreit H, Arets HGM, Aurora P, Boas S, Cerny F, Hulzebos EHJ, et al. Statement on Exercise Testing in Cystic Fibrosis. *Respiration.* 2015;90(4):332-51.
35. Du Berry C, Westrupp N, Shanthikumar S, Welsh L. Associations between peak oxygen uptake, lung function, and bronchiectasis in children with cystic fibrosis in the era of CFTR modulators. *Pediatr Pulmonol.* juin 2021;56(6):1490-5.
36. Orenstein DM, Franklin BA, Doershuk CF, Hellerstein HK, Germann KJ, Horowitz JG, et al. Exercise Conditioning and Cardiopulmonary Fitness in Cystic Fibrosis: The Effects of a Three-month Supervised Running Program. *Chest.* 1 oct 1981;80(4):392-8.
37. Marcotte JE, Griddale RK, Levison H, Coates AL, Canny GJ. Multiple factors limit exercise capacity in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1986;2(5):274-81.
38. Lands LC, Heigenhauser GJF, Jones NL. Analysis of factors limiting maximal exercise performance in cystic fibrosis. *Clinical Science.* 1 oct 1992;83(4):391-7.
39. van de Weert-van Leeuwen PB, Slieker MG, Hulzebos HJ, Kruitwagen CLJJ, van der Ent CK, Arets HGM. Chronic infection and inflammation affect exercise capacity in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* avr 2012;39(4):893-8.
40. Klijn PHC, van der Net J, Kimpen JL, Helders PJM, van der Ent CK. Longitudinal determinants of peak aerobic performance in children with cystic fibrosis. *Chest.* déc 2003;124(6):2215-9.
41. Pastré J, Prévotat A, Tardif C, Langlois C, Duhamel A, Wallaert B. Determinants of exercise capacity in cystic fibrosis patients with mild-to-moderate lung disease. *BMC Pulm Med.* 30 avr 2014;14:74.
42. Stevens D. Static hyperinflation is associated with ventilatory limitation and exercise tolerance in adult cystic fibrosis. *Clin Respir J.* mai 2018;12(5):1949-57.
43. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* avr 2006;3(2):180-4.
44. Lands LC, Heigenhauser GJ, Jones NL. Cardiac output determination during progressive exercise in cystic fibrosis. *Chest.* oct 1992;102(4):1118-23.
45. Pianosi P, Pelech A. Stroke volume during exercise in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* mars 1996;153(3):1105-9.
46. Selvadurai HC, Allen J, Sachinwalla T, Macauley J, Blimkie CJ, Van Asperen PP. Muscle function and resting energy expenditure in female athletes with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 déc 2003;168(12):1476-80.
47. Rodriguez-Miguel P, Seigler N, Ishii H, Crandall R, McKie KT, Forseen C, et al. Exercise Intolerance in Cystic Fibrosis: Importance of Skeletal Muscle. *Med Sci Sports Exerc.* 1 avr 2021;53(4):684-93.
48. Hebestreit H, Kieser S, Rüdiger S, Schenk T, Junge S, Hebestreit A, et al. Physical activity is independently related to aerobic capacity in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* oct 2006;28(4):734-9.

49. Radtke T, Smith S, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical activity and exercise training in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 9 août 2022;8(8):CD002768.
50. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest.* nov 2006;130(5):1441-7.
51. Selvadurai HC, McKay KO, Blimkie CJ, Cooper PJ, Mellis CM, Van Asperen PP. The relationship between genotype and exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2002;165(6):762-5.
52. Radtke T, Hebestreit H, Gallati S, Schneiderman JE, Braun J, Stevens D, et al. CFTR Genotype and Maximal Exercise Capacity in Cystic Fibrosis: A Cross-sectional Study. *Ann Am Thorac Soc.* févr 2018;15(2):209-16.
53. Shah AR, Gozal D, Keens TG. Determinants of aerobic and anaerobic exercise performance in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* avr 1998;157(4 Pt 1):1145-50.
54. Lands LC, Heigenhauser GJ, Jones NL. Analysis of factors limiting maximal exercise performance in cystic fibrosis. *Clin Sci (Lond).* oct 1992;83(4):391-7.
55. Amedro P, Gavotto A, Guillaumont S, Bertet H, Vincenti M, De La Villeon G, et al. Cardiopulmonary fitness in children with congenital heart diseases versus healthy children. *Heart.* juin 2018;104(12):1026-36.
56. Doring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *European Respiratory Journal.* 1 oct 2000;16(4):749-67.
57. Abassi H, Gavotto A, Picot MC, Bertet H, Matecki S, Guillaumont S, et al. Impaired pulmonary function and its association with clinical outcomes, exercise capacity and quality of life in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 15 juin 2019;285:86-92.
58. Gavotto A, Huguet H, Picot MC, Guillaumont S, Matecki S, Amedro P. 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).* 1 nov 2020;129(5):1102-10.
59. Moreau J, Socchi F, Renoux MC, Requirand A, Abassi H, Guillaumont S, et al. Cardiopulmonary fitness in children with asthma versus healthy children. *Archives of Disease in Childhood [Internet].* 29 nov 2022 [cité 9 déc 2022]; Disponible sur: <https://adc-bmj-com.ezpum.scdi-montpellier.fr/content/early/2022/11/28/archdischild-2021-323733>
60. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 oct 2019;200(8):e70-88.
61. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* déc 2012;40(6):1324-43.
62. Takken T, Sonbahar Ulu H, Hulzebos EHJ. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing in children with respiratory diseases. *Expert Review of Respiratory Medicine.* 2 juill 2020;14(7):691-701.
63. Blais S, Berbari J, Council FP, Dallaire F. A Systematic Review of Reference Values in Pediatric Cardiopulmonary Exercise Testing. *Pediatr Cardiol.* déc 2015;36(8):1553-64.

64. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* (1985). juin 1986;60(6):2020-7.
65. Stephens P, Paridon SM. Exercise testing in pediatrics. *Pediatr Clin North Am*. déc 2004;51(6):1569-87, viii.
66. Grzyb A, Domagalska-Szopa M, Siwiec A, Kwiecień-Czerwieniec I, Szopa A. Cardiopulmonary Capacity in Overweight and Obese Children and Adolescents: A Cross-Sectional Study. *Front Physiol*. 2021;12:671827.
67. Regnis JA, Alison JA, Henke KG, Donnelly PM, Bye PT. Changes in end-expiratory lung volume during exercise in cystic fibrosis relate to severity of lung disease. *Am Rev Respir Dis*. sept 1991;144(3 Pt 1):507-12.
68. Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, Richardson T. Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve. *Am J Physiol*. juin 1957;189(3):609-15.
69. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 21 janv 2010;362(3):217-27.
70. Babb TG, Viggiano R, Hurley B, Staats B, Rodarte JR. Effect of mild-to-moderate airflow limitation on exercise capacity. *J Appl Physiol* (1985). janv 1991;70(1):223-30.
71. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *Journal of Cystic Fibrosis*. 1 sept 2008;7(5):450-3.
72. Almajed A, Lands LC. The evolution of exercise capacity and its limiting factors in Cystic Fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews*. 1 déc 2012;13(4):195-9.

PARTIE B

Article anglais en cours de révision

Cardiopulmonary fitness in children with cystic fibrosis versus healthy children

Short Title: CyFi – VO2

Johan Moreau, MD^{# 1 2} ; Quentin Maggiolino^{# 1} ; Raphael Chiron, MD³ ; Floriane Socchi, MD¹ ; Stefan Matecki, MD, PhD⁴ ; Anne Requirand⁴ ; Marie Catherine Renoux, MD¹, Helena Huguet, MSc⁵ ; Marie-Christine Picot, MD, PhD⁵ ; Arthur Gavotto, MD, PhD^{##2,6} ; Pascal Amedro, MD, PhD^{##7,8}

¹Unit of Paediatric Pulmonology, Department of Paediatrics, Montpellier University Hospital, Montpellier, France.

²PhyMedExp, INSERM 1046, University of Montpellier, Montpellier, France.

³Cystic Fibrosis Center, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Montpellier, France.

⁴Paediatric Functional Exploration Laboratory, Physiology Department, Montpellier University Hospital, 371 Avenue du Doyen Giraud, 34295, Montpellier, France.

⁵Clinical Research and Epidemiology Unit, Montpellier University Hospital, INSERM-CIC 1411, Clinical Investigation Centre, University of Montpellier, Montpellier, France.

⁶Paediatric Intensive Care Unit, Arnaud de Villeneuve Hospital, Montpellier University Hospital, 371 Avenue du Doyen Giraud, 34295, Montpellier, France.

⁷Paediatric and Congenital Cardiology Department, M3C National CHD Reference Centre, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France

⁸IHU Liryc, INSERM 1045, University of Bordeaux, Bordeaux, France.

Both authors contributed equally to this work.

Both authors contributed equally to this work.

Corresponding author: Dr. Johan Moreau, ¹Unit of Paediatric Pulmonology, Department of Paediatrics, Montpellier University Hospital, Montpellier, France.

Email: j-moreau@chu-montpellier.fr

Manuscript word count: 3120

Tables & Figures: 4 tables, 2 figures.

Abbreviations

BMI: body mass index	PetCO ₂ : partial pressure of end-tidal CO ₂
BR: breathing reserve	RER: respiratory exchange ratio
CI: confidence interval	RV: residual volume
CF: cystic fibrosis	RVD: restrictive ventilatory disorder
CFRD: cystic fibrosis related diabetes	SD: standard deviation
CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	SEV: systolic ejection volume
COPD: chronic obstructive pulmonary disease	SV: stroke volume
CPET: cardiopulmonary exercise test	TLC: total lung capacity
FEV ₁ : forced expiratory maximal volume in one second	VAT: ventilatory anaerobic threshold
FVC: forced vital capacity	VCO ₂ : volume of carbon dioxide exhaled
O ₂ : oxygen	VE/VCO ₂ slope: ventilatory efficiency
OUES: oxygen uptake efficiency slope	VO _{2max} : maximal oxygen consumption
OVD: obstructive ventilatory disorder	VE max: maximum minute ventilation
	W: watt

Abstract

Objective: Compare the aerobic physical capacity between children with cystic fibrosis and healthy children during a cardiorespiratory exercise test, and identify predictive factors of maximal oxygen consumption (VO_{2max}) in children with cystic fibrosis.

Materials and method: This controlled cross-sectional study was carried out at a functional exploration center within the Montpellier's University Hospital Center, involving children from 7 to 17. VO_{2max} of each child was measured during a cardiorespiratory exercise test. Multivariate analysis was employed to identify factors associated with VO_{2max} .

Results: A total of 345 children were included in the study, with 56 in the cystic fibrosis group and 289 in the control group. The mean VO_{2max} was significantly lower in the cystic fibrosis group (39.64 ± 9.22 mL/kg/min versus 43.42 ± 7.63 mL/kg/min, representing $98.44\% \pm 19.48\%$ versus $106.72\% \pm 16.65\%$ of predicted values, respectively ($p < 0.01$). The proportion of children with impaired VO_{2max} was approximately three times higher in the cystic fibrosis group than in the control group (20% versus 7%, respectively ($p < 0.01$)). Six factors were associated with impaired VO_{2max} , including a higher age, a higher Body Mass Index (BMI), the female gender, a lower forced expiratory volume in one second (FEV_1), a higher breathing reserve and a lower maximal oxygen pulse.

Conclusion: In the cystic fibrosis group, the VO_{2max} levels were overall good, but statistically lower compared to the control population. An impaired VO_{2max} was found to be associated with a higher age, a higher BMI, the female gender, a lower FEV_1 , a higher breathing reserve and a lower maximal oxygen pulse.

Keywords: VO_{2max} , cardiopulmonary exercise testing, pediatrics

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

⇒ Cystic fibrosis is the most common severe genetic disease with autosomal recessive transmission in the caucasian population.

⇒ Cystic fibrosis can hinder the patient's capacity for physical activity, potentially causing complications such as poor nutritional status and especially ventilatory limitation.

WHAT THIS STUDY ADDS

⇒ Cardiopulmonary fitness in children with cystic fibrosis is few but significantly altered compared to healthy children.

⇒ Impaired VO₂max is associated with a higher age, a higher Body Mass Index, the female gender, a lower forced expiratory volume in one second, a higher breathing reserve and a lower oxygen pulse.

HOW THIS STUDY MIGHT AFFECT RESEARCH, PRACTICE OR POLICY

⇒ The use of cardiopulmonary exercise test (CPET) is of interest in the follow-up of children with cystic fibrosis.

⇒ CPET serves as a valuable tool in identifying compromised health status among children with cystic fibrosis.

Article:

1. Introduction

Affecting more than 100,000 people worldwide, Cystic fibrosis (CF) is the most common severe genetic disease with autosomal recessive transmission in the Caucasian population (1). The incidence of CF lies between 1:2,500 and 1:6,000 in European countries (2). This monogenic disease, caused by mutations in the CFTR gene, impairs ion and fluid transport across epithelial surfaces. Consequently, thick and dehydrated mucus accumulates in various organs, leading to multiple complications including obstructive lung disease, pancreatic insufficiency, and a potential for malnutrition.

Since the implementation of newborn screening and improvement of symptomatic management (nutrition, antibiotic therapy, transplantation, CFTR modulators etc.), the prognosis of cystic fibrosis has considerably increased. Thus, the median survival rate is now 46 years old, whereas it was 5 years old in 1963 (3,4). Presently, cystic fibrosis patients' management face two primary challenges. Firstly, to further enhance their survival rates through the development of personalized, multidisciplinary management strategies tailored to their genotype and phenotype. Secondly, to improve their quality of life and promote "healthy ageing" with this chronic disease. In 1980, the World Health Organization stated that functional capacity explorations best reflected the impact of chronic disease on health-related quality of life (5). Measurement of the maximum oxygen consumption (VO_{2max}) by a cardiopulmonary exercise test (CPET) is considered as the gold standard exercise test in the measurement of aerobic exercise capacity (6–8), with easy use from the age of 7 (9). In addition, CPET provides a comprehensive assessment of cardiac, respiratory and metabolic function during exercise and recovery (10), making it a more sensitive tool than resting Pulmonary Function Tests alone (11).

In 2005 Pianosi et al. found that for children diagnosed with cystic fibrosis, the rate of decline of VO_{2max} measured by CPET predicted a poorer quality of life (12), as well as an important

prognostic marker of survival, supported by other large studies (13–15). The exact mechanisms underlying exercise intolerance in patients diagnosed with cystic fibrosis are not yet fully understood, although several factors have been suggested (16) such as poor nutritional status (17,18), peripheral muscle dysfunction (19,20), cardiac limitation with reduced systolic ejection volume (SEV) (21), and especially ventilatory limitation (22,23).

The existing knowledge on the factors influencing physical activity in patients with cystic fibrosis is primarily derived from uncontrolled studies. Furthermore, the limited number of studies involving a control group have small sample sizes and outdated data (20,24).

In this study, we aimed to assess the aerobic fitness of children with cystic fibrosis through cardiopulmonary exercise testing, compared with healthy controls. Secondly, we wanted to identify the predictive factors of VO_{2max} in children with cystic fibrosis.

2. Materials and method

2.1. Study population and design

This cross-sectional controlled study was carried out from July 2018 to December 2019 in the paediatric CPET laboratory of Montpellier University Hospital, France. Children aged 7–17 years old were recruited. Those who had absolute contraindications for CPET were not eligible(25).

Two groups were identified: children diagnosed with cystic fibrosis and healthy control children.

(1) The cystic fibrosis group consisted of children followed up every three months in the cystic fibrosis center of Montpellier University Hospital for a cystic fibrosis proven by an elevated sweat chloride concentrations (≥ 60 mmol/L) with an authenticated mutation and referred to our paediatrician CPET laboratory between July 2018 and December 2019 in the framework of an annual check-up. From patients' interviews, the absence of any physical activity apart from

physical education at school was indicative of sedentary lifestyle. Every participant performed a pulmonary function test with spirometry and plethysmography prior to a CPET. We also collected anthropometric data, CF-related markers of disease severity including CFTR genotype (classified into high risk for patients with both mutant alleles in either class I, class II, or class III; and low risk for those with at least one mutant allele in class IV, V or VI, in conformity with the functional classification derived from the work of Welsh and Smith (26)), microbiological data, BHALLA score estimated on the basis of chest CT scans performed within the year, pancreatic insufficiency, cystic fibrosis-related diabetes (CFRD), hepatic injury, polyposis. Finally, we gathered the patient's ongoing care including CFTR modulators. Microbiological infection was detected by sputum sample collected during each follow-up visit in the year preceding the exercise test. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization was defined as the presence of *P. Aeruginosa* for more than 6 months on 3 successive sputum cultures (at least one month apart), according to the European consensus criteria (27). By extension, the same definition has been used for other germs.

(2) As in our previous similar CPET controlled pediatric studies, the control group consisted of children referred for non-severe functional symptoms linked to exercise (murmur, palpitation or dyspnea) or for medical sports certificate (25,28–30). These children were classified as controls after a completely normal check-up, including physical examination, electrocardiogram, echocardiography and spirometry. Children with any chronic disease, medical condition (cardiac, neurologic, respiratory, muscular or renal), or medical treatment, and those requiring any further specialized medical consultation were not eligible.

2.2 Paediatric functional testing, spirometry and CPET

Functional tests procedures were harmonized before the study started : paediatric face masks (Hans Rudolph, Shawnee, Kansas, USA), a calibrated gas analyser (Cosmed Srl., Pavonna di Albano, Italy), breath-to-breath measurement software (Windows 7-10, Omnia, Cosmed), 12-lead ECG equipment (Norav, Germany), a pulse oximeter (Nonin Medical Inc, Plymouth, Minnesota, USA) and a manual sphygmomanometer with adapted paediatric cuffs. Spirometry and plethysmography tests were repeated at least three times to ensure reproducibility (31), and the results of FEV₁, FVC, TLC, FEV₁/FVC and RV/TLC ratios were expressed in Z-scores (32). Obstructive ventilatory disorder was defined by a FEV₁/FVC ratio < -1.64 z-score; restrictive ventilatory disorder by a TLC < -1.64 z-score; static pulmonary hyperinflation by a RV/TLC ratio > 1.64 z-score. Pulmonary function test was considered normal in the absence of obstructive and/or restrictive ventilatory disorder, and the absence of static pulmonary hyperinflation.

We used a CPET paediatric cycle ergometer protocol to obtain a homogeneous incremental overall duration between 8 and 12 min (33) including a 1-minute rest; a 3-minutes warm-up (10 or 20 Watts (W)); fixed increments of 10, 15 or 20 W each minute, at a steady pedaling rate of 60–80 revolutions per minute; a 3 minutes active recovery (20 W); and a 2-minutes rest. CPET was considered as maximal when three out of the four following criteria were reached: respiratory exchange ratio ($RER = VCO_2 / VO_2$) ≥ 1.1 , maximum heart rate >85% of maximal age-predicted heart rate, limit of the child's tolerance despite verbal encouragement, plateau of VO₂ (VO_{2max}) despite the increasing exercise intensity. When the VO_{2max} did not reach a plateau, the peak VO₂ was informed, as usual in pediatrics (34). VO_{2max} values were normalized as percentage of the predicted VO_{2max} (35). A VO_{2max} < 80% of predicted values indicated impaired cardiopulmonary fitness (36).

The ventilatory anaerobic threshold (VAT) was measured using the V-slope method (37). A decreased VAT < 55% of predicted VO_{2max} values indicated physical deconditioning (25,38).

Maximal respiratory and heart rates, maximal voluntary ventilation, breathing reserve (BR, considered impaired if $< 20\%$), ventilatory efficiency (VE/VCO₂ slope, considered impaired if > 30), oxygen pulse (VO₂/FC), oxygen uptake efficiency slope (OUES) (39) and the main respiratory variables at maximal exercise were collected.

2.3. Statistical analysis

The study population was described using means and standard deviations (SD) or median and interquartile (Q1-Q3) for quantitative variables, and with frequencies for categorical variables. The continuous variable distributions were tested using the Shapiro-Wilk test. Quantitative variables were compared using Student's t-test when the distribution was Gaussian and using the Mann-Whitney test otherwise. For qualitative variables, groups were compared using the chi-squared test or Fisher's exact test.

Comparisons of CPET parameters between cystic fibrosis and control groups were performed with generalized linear models adjusted on age, gender and BMI.

Depending on the distribution of variables, correlations were computed using Pearson's or Spearman's coefficients.

To evaluate the variation of VO_{2max} per year between cystic fibrosis and control groups, a linear model was used and stratified on gender because the interaction between age and gender was significant ($p=0.02$). The results were illustrated with a scatter plot and their regression line for each group. On these figures, the p-value represented the slope comparison between cystic fibrosis and control groups.

In the cystic fibrosis group, a multiple linear regression was used to identify the explanatory factors for VO_{2max}. All clinically relevant variables and the variables with a P-value ≤ 0.20 in the

univariate analysis were included in the model. The best method to select variables was determined using leave-one-out cross-validation (LOO). Finally, a backward selection based on the corrected Akaike Information Criterion 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.

Statistical significance was set at 0.05 and analyzed were performed using Statistical Analysis Systems Enterprise Guide version 4.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

2.4. Ethics

The study was conducted in compliance with the Good Clinical Practices protocol and Declaration of Helsinki principles and was approved by the ethics committee of the University Hospital of Montpellier, number "IRB-MTP_2023_01_202201310". Informed consent was obtained from all parents or legal guardians.

3. Results

3.1. Population

A total of 345 children were included in the study: 56 in the cystic fibrosis group and 289 in the control group. No family refused to participate. No adverse events were reported during the exercise tests.

The characteristics of the cystic fibrosis population are summarized in **Table 1**. It is noteworthy that 80% of participants exhibited a high-risk genotype. CFTR modulator were administered to 20% of the individuals, while 61% received azithromycin treatment. Chronic colonization with

Pseudomonas Aeruginosa was observed in twelve patients, accounting for 21% of the cohort. More than two-third of the participants practiced an extracurricular physical activity. Cystic fibrosis patients were older, but exhibited statistically lower height, weight, and BMI compared to the control group. No difference for sex-ratio. FEV₁, FVC and ratio FEV₁/FVC were significantly lower in the cystic fibrosis group (respectively -0.95 (± 1.72), -0.51 (± 1.42), -0.82 (± 1.16) z-score VS 0.46 (± 1.11), 0.51 (± 1.28), 0.00 (± 1.21) z-score; p<0.01). The cystic fibrosis group exhibited 3 times more obstructive ventilatory disorder and 10 times greater impairment in FEV₁ compared to the control group. 20% of CF patients presented static pulmonary hyperinflation. Nearly 70% of cystic fibrosis patients showed strictly normal pulmonary function test (**Table 2**).

3.2. Results from the cardiorespiratory exercise test

All enrolled children performed a maximal exercise test and both groups exhibited comparable absolute value for maximum load.

For the cystic fibrosis group, the mean VO_{2max} per body weight was overall good (39.64±9.22 mL/kg/min), representing 98.44%±19.48% of the predicted values, but significantly lower than in control group (43.42±7.63 mL/kg/min), representing 106.72%±16.65% of the predicted values, with an absolute difference of -3.79 mL/kg/min and a 95% CI of [-6.06 to -1.52] mL/kg/min (p<0.01). Similar results were obtained after adjustment for age, gender, and BMI.

The proportion of children with impaired VO_{2max} was almost three times higher in the CF group than in the control group (20% vs 7%, p<0.01, respectively).

The peak oxygen pulse was significantly lower in the cystic fibrosis group (8.51±2.18 mL/beat) compared to control group (9.79±3.13 mL/beat). This represented an absolute difference of -1.27 mL/beat (95% CI of [-1.96 to -0.59] mL/beat; p<0.01).

In the cystic fibrosis group, VE/VCO₂ slope was significantly higher than in control group (31.46±4.58 versus 29.46±4.24 respectively; p<0.01), with a higher proportion of children with

impaired ventilatory efficiency (63% vs 43% respectively; $p < 0.01$). Breathing reserve was higher in the cystic fibrosis group ($35.26 \pm 19.69\%$ vs $29.24 \pm 14.42\%$; $p = 0.02$), but the proportion of impaired breathing reserve was similar between the two groups (18% versus 25%; $p = 0.23$). No significant differences were observed for ventilatory equivalents, $P_{et}CO_2$ and OUES/kg. VAT was similar between the two groups. Impaired VAT (VAT $< 55\%$) was observed in 11% of participants in each group.

After adjustment of CPET parameters on age, gender and BMI, similar results between cystic fibrosis and control groups were observed for VO_{2max} , VE/ VCO_2 slope, breathing reserve and peak oxygen pulse (**Table 3**).

In female children, VO_{2max} decreased significantly faster with age in the cystic fibrosis group than in the control groups (-2.42 mL/kg/min per year, 95% CI $[-3.03$ to $-1.81]$ vs -0.40 mL/kg/min per year, 95% CI $[-0.84$ to $-0.03]$, $p < 0.0001$, respectively) (**Figure 1**). This corresponds to a decrease of 4.41 % of predicted VO_{2max} per year of age in girls with cystic fibrosis. No difference was observed in male subjects (-0.80 mL/kg/min per year, 95% CI $[-2.04$ to $0.44]$ vs -0.03 mL/kg/min per year, 95% CI $[-0.45$ to $0.39]$, $p = 0.14$, respectively, for cystic fibrosis and control groups) (**Figure 2**).

3.3. Determinants of VO_{2max} in the cystic fibrosis group

We found a statistically significant association between decreased VO_{2max} and 6 factors, including a higher age, a higher BMI, the female gender, a lower FEV₁, a higher breathing reserve, and a decreased oxygen pulse.

We did not find any association between VO_{2max} and microbial colonization or the use of oral or intravenous antibiotics within the past year.

The final multivariate model explained 96% of the variability in VO_{2max} in the cystic fibrosis group (**Table 4**).

4. Discussion

4.1. Discussion

This controlled study involved 345 children and aimed to compare the aerobic physical capacity, assessed by VO_{2max} measurements, between 56 patients diagnosed with cystic fibrosis and 289 healthy subjects. In the cystic fibrosis group, the VO_{2max} was overall good, although statistically lower than in the control population.

In this study, aerobic fitness was considered normal for 80% of cystic fibrosis patients. The mean VO_{2max} in our cohort of children with cystic fibrosis was higher than the mean values reported by P. Pianosi and P. A. Nixon in their famous historical cohorts of children and adults, which were 65% and 70% of the theoretical value, respectively (12,14). For comparison, our previous study, published in 2022, utilizing the same protocol to assess the aerobic physical fitness of asthmatic children, reported a mean VO_{2max} of 38.6 ± 8.6 mL/kg/min, corresponding to $94\% \pm 19\%$ of the theoretical value (30). This value was still lower than our value for our cystic fibrosis cohort. In the asthmatic population, we observed a significantly higher occurrence of muscular deconditioning compared to the control population, which was associated with a reduction in VO_{2max} . This finding was not observed in our study, as the cystic fibrosis group did not exhibit more deconditioning than the control group. This could be explained by an active management that promotes physical activity from an early age in this population. Interestingly, we found an association between high BMI and low VO_{2max} , despite the classical association between undernutrition and impaired VO_{2max} (17). This association is well-known in the general population, including children, and can be partly explained by an increase in fat mass at the expense of muscle mass, which limits oxygen consumption capacity (40).

The clear improvement in aerobic fitness observed in our study reflects the significant advances in patient management and the improved prognosis of the disease.

However, we still observed a statistically significant difference in aerobic fitness between the cystic fibrosis group and the control group, with a 3-fold increased risk of having an impaired VO_{2max} . Although 70% of patients had normal pulmonary function test, lower FEV_1 was unsurprisingly associated with lower VO_{2max} , as supported by numerous studies (17,22,23). However, we did not find an association between the presence of ventilatory limitation and lower VO_{2max} . On the contrary, an increase in breathing reserve was associated with a lower VO_{2max} . This could suggest the presence of an extra-respiratory limitation to exercise in this population. Interestingly, the lower progression of the oxygen pulse at peak exercise was also associated with a lower VO_{2max} . The oxygen pulse measured during a stress test reflects the stroke volume (SV). Limitations in SV have been described in the literature (21) and could be attributed to dynamic hyperinflation (41), which increases intra-thoracic pressure. This increase in pressure may restrict systemic venous return (42) and impair left ventricular diastolic function, thus affecting the SV, as previously observed in patients with COPD (43). This mechanism could also be relevant to patients with mild or moderate cystic fibrosis (44).

Finally, this study underscores the importance of performing cardiopulmonary exercise testing (CPET) in children diagnosed with cystic fibrosis. CPET enables the assessment of VO_{2max} , which has been found to be correlated with both survival and quality of life in this population. Moreover, CPET serves as a highly sensitive diagnostic tool for identifying a decline in physical fitness and pinpointing factors limiting exercise capacity when compared to a healthy control population. Additionally, this test provides precise information on the health status of the population and highlights areas of research that warrant further investigation.

Given the widespread use of CFTR modulators in cystic fibrosis patients over the age of 6, future studies could examine the impact of these modulators on the aerobic fitness of these children. Furthermore, additional studies could help better characterize heart-lung interactions during

exercise, particularly by establishing a clearer link between dynamic pulmonary hyperinflation and cardiac output in this population.

4.2. Study limitations

It should be acknowledged that the control group in this study was recruited exclusively from the hospital setting, which may not fully represent a sample of healthy individuals from the general population. Nevertheless, it is worth mentioning that our control population is the source of new pediatric VO₂max z-score reference values, allowing for the generalization of these results (45,46).

At the time of our study, only 20% of cystic fibrosis patients were being treated with a CFTR modulator. None had yet benefited from the elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor combination (Kaftrio®). With this combination therapy now available to the majority of patients aged six and older, it would be interesting to assess its impact on the aerobic physical capacity of the children in our cohort who are currently beneficiaries.

5. Conclusion

We conducted a comparative analysis of the aerobic fitness levels between 56 cystic fibrosis patients and 289 of similar age, using CPET measurements. While the cystic fibrosis group globally exhibited good aerobic capacity, it was statistically lower compared to the control population, with a threefold increased risk of impairment.

Impaired VO_{2max} was associated with an advanced age, the female gender, a lower FEV₁, a higher BMI, a higher breathing reserve, and a lower oxygen pulse.

The utilization of CPET in the follow-up of children with cystic fibrosis appears to be a sensitive test for assessing their oxygen consumption capacity and identifying factors limiting exercise, enabling to target interventions towards the most vulnerable patients. However, further research is needed to gain a better understanding of heart-lung interactions during exercise and to evaluate the impact of CFTR modulators on the physical fitness of children.

Sources of funding

This work was supported by Montpellier University Hospital

Conflict of interest

The authors have no competing interests to declare.

References :

1. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 5 juin 2021;397(10290):2195-211.
2. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *Journal of Cystic Fibrosis*. 1 sept 2008;7(5):450-3.
3. Keogh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. *J Cyst Fibros*. mars 2018;17(2):218-27.
4. Elborn JS, Bell SC, Madge SL, Burgel PR, Castellani C, Conway S, et al. Report of the European Respiratory Society/European Cystic Fibrosis Society task force on the care of adults with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 1 févr 2016;47(2):420-8.
5. Wood PH. Appreciating the consequences of disease: the international classification of impairments, disabilities, and handicaps. *WHO Chron*. oct 1980;34(10):376-80.
6. Hebestreit H, Arets HGM, Aurora P, Boas S, Cerny F, Hulzebos EHJ, et al. Statement on Exercise Testing in Cystic Fibrosis. *Respiration*. 2015;90(4):332-51.
7. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 janv 2003;167(2):211-77.
8. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. *European Respiratory Society*. *Eur Respir J*. nov 1997;10(11):2662-89.
9. Weir E, Burns PD, Devenny A, Young D, Paton JY. Cardiopulmonary exercise testing in children with cystic fibrosis: one centre's experience. *Arch Dis Child*. mai 2017;102(5):440-4.
10. Urquhart DS, Vendrusculo FM. Clinical interpretation of cardiopulmonary exercise testing in cystic fibrosis and implications for exercise counselling. *Paediatr Respir Rev*. sept 2017;24:72-8.
11. Du Berry C, Westrupp N, Shanthikumar S, Welsh L. Associations between peak oxygen uptake, lung function, and bronchiectasis in children with cystic fibrosis in the era of CFTR modulators. *Pediatr Pulmonol*. juin 2021;56(6):1490-5.
12. Pianosi P, Leblanc J, Almudevar A. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. *Thorax*. janv 2005;60(1):50-4.
13. Hebestreit H, Hulzebos EHJ, Schneiderman JE, Karila C, Boas SR, Kriemler S, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing Provides Additional Prognostic Information in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 avr 2019;199(8):987-95.
14. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 17 déc 1992;327(25):1785-8.
15. Hulzebos EHJ, Bomhof-Roordink H, van de Weert-van Leeuwen PB, Twisk JWR, Arets HGM, van der Ent CK, et al. Prediction of mortality in adolescents with cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exerc*. nov 2014;46(11):2047-52.
16. Almajed A, Lands LC. The evolution of exercise capacity and its limiting factors in Cystic Fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews*. 1 déc 2012;13(4):195-9.

17. Marcotte JE, Grisdale RK, Levison H, Coates AL, Canny GJ. Multiple factors limit exercise capacity in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1986;2(5):274-81.
18. Coates AL, Boyce P, Muller D, Mearns M, Godfrey S. The role of nutritional status, airway obstruction, hypoxia, and abnormalities in serum lipid composition in limiting exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand.* mai 1980;69(3):353-8.
19. Selvadurai HC, Allen J, Sachinwalla T, Macauley J, Blimkie CJ, Van Asperen PP. Muscle function and resting energy expenditure in female athletes with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 déc 2003;168(12):1476-80.
20. Lands LC, Heigenhauser GJ, Jones NL. Analysis of factors limiting maximal exercise performance in cystic fibrosis. *Clin Sci (Lond).* oct 1992;83(4):391-7.
21. Pianosi P, Pelech A. Stroke volume during exercise in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* mars 1996;153(3):1105-9.
22. Pastré J, Prévotat A, Tardif C, Langlois C, Duhamel A, Wallaert B. Determinants of exercise capacity in cystic fibrosis patients with mild-to-moderate lung disease. *BMC Pulm Med.* 30 avr 2014;14:74.
23. Klijn PHC, van der Net J, Kimpen JL, Helders PJM, van der Ent CK. Longitudinal determinants of peak aerobic performance in children with cystic fibrosis. *Chest.* déc 2003;124(6):2215-9.
24. Shah AR, Gozal D, Keens TG. Determinants of aerobic and anaerobic exercise performance in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* avr 1998;157(4 Pt 1):1145-50.
25. Amedro P, Gavotto A, Guillaumont S, Bertet H, Vincenti M, De La Villeon G, et al. Cardiopulmonary fitness in children with congenital heart diseases versus healthy children. *Heart.* juin 2018;104(12):1026-36.
26. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell.* 2 juill 1993;73(7):1251-4.
27. Doring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *European Respiratory Journal.* 1 oct 2000;16(4):749-67.
28. Abassi H, Gavotto A, Picot MC, Bertet H, Matecki S, Guillaumont S, et al. Impaired pulmonary function and its association with clinical outcomes, exercise capacity and quality of life in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 15 juin 2019;285:86-92.
29. Gavotto A, Huguet H, Picot MC, Guillaumont S, Matecki S, Amedro P. 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).* 1 nov 2020;129(5):1102-10.
30. Moreau J, Socchi F, Renoux MC, Requirand A, Abassi H, Guillaumont S, et al. Cardiopulmonary fitness in children with asthma versus healthy children. *Archives of Disease in Childhood [Internet].* 29 nov 2022 [cité 9 déc 2022]; Disponible sur: <https://adc-bmj-com.ezpum.scdi-montpellier.fr/content/early/2022/11/28/archdischild-2021-323733>
31. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 oct 2019;200(8):e70-88.

32. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. déc 2012;40(6):1324-43.
33. Takken T, Sonbahar Ulu H, Hulzebos EHJ. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing in children with respiratory diseases. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2 juill 2020;14(7):691-701.
34. Takken T, Bongers BC, van Brussel M, Haapala EA, Hulzebos EHJ. Cardiopulmonary Exercise Testing in Pediatrics. *Ann Am Thorac Soc*. juill 2017;14(Supplement_1):S123-8.
35. Cooper DM, Weiler-Ravell D, Whipp BJ, Wasserman K. Aerobic parameters of exercise as a function of body size during growth in children. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1 mars 1984;56(3):628-34.
36. Blais S, Berbari J, Counil FP, Dallaire F. A Systematic Review of Reference Values in Pediatric Cardiopulmonary Exercise Testing. *Pediatr Cardiol*. déc 2015;36(8):1553-64.
37. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* (1985). juin 1986;60(6):2020-7.
38. Stephens P, Paridon SM. Exercise testing in pediatrics. *Pediatr Clin North Am*. déc 2004;51(6):1569-87, viii.
39. Gavotto A, Vandenberghe D, Abassi H, Huguet H, Macioce V, Picot MC, et al. Oxygen uptake efficiency slope: a reliable surrogate parameter for exercise capacity in healthy and cardiac children? *Archives of Disease in Childhood*. 1 déc 2020;105(12):1167-74.
40. Grzyb A, Domagalska-Szopa M, Siwiec A, Kwiecień-Czerwieniec I, Szopa A. Cardiopulmonary Capacity in Overweight and Obese Children and Adolescents: A Cross-Sectional Study. *Front Physiol*. 2021;12:671827.
41. Regnis JA, Alison JA, Henke KG, Donnelly PM, Bye PT. Changes in end-expiratory lung volume during exercise in cystic fibrosis relate to severity of lung disease. *Am Rev Respir Dis*. sept 1991;144(3 Pt 1):507-12.
42. Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, Richardson T. Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve. *Am J Physiol*. juin 1957;189(3):609-15.
43. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 21 janv 2010;362(3):217-27.
44. Babb TG, Viggiano R, Hurley B, Staats B, Rodarte JR. Effect of mild-to-moderate airflow limitation on exercise capacity. *J Appl Physiol* (1985). janv 1991;70(1):223-30.
45. Gavotto A, Mura T, Rhodes J, Yin SM, Hager A, Hock J, et al. Reference values of aerobic fitness in the contemporary paediatric population. *Eur J Prev Cardiol*. 21 févr 2023;zwad054.
46. Amedro P, Matecki S, Pereira Dos Santos T, Guillaumont S, Rhodes J, Yin SM, et al. Reference Values of Cardiopulmonary Exercise Test Parameters in the Contemporary Paediatric Population. *Sports Med Open*. 1 août 2023;9(1):68.

Tables and Figures :

Table 1: Characteristics of the group of children diagnosed with cystic fibrosis

Genetic	High risk	45 (80)
	Low risk	11 (20)
Bronchial dilatation		47 (84)
Bhalla score (0 to 25)		8.43 ± 4.60
ABPA		12 (21)
Sinonasal polyposis		15 (27)
Supplemented pancreatic insufficiency		53 (95)
CFRD		6 (11)
Hepatic injury		15 (27)
Extracurricular sports		40 (71)
Microbiology		
Chronic Staphylococcus Aureus		37 (66)
Pseudomonas Aeruginosa	Acute	17 (30)
	Chronic	12 (21)
Aspergillus	Acute	12 (21)
	Chronic	7 (13)
Chronic Stenotrophomonas Maltophilia		2 (4)
Chronic Achromobacter XyloSIDans		2 (4)
Mycobacteria	> or = 2	2 (4)
	1 time	1 (2)
Chronic Haemophilus Influenzae		0 (0)
Burkholderia Cepacia		0 (0)
Antibiotic PO within one year	N(%)	37 (66)
	Mean ± SD	1.73 ± 1.17
IV antibiotics within one year	N(%)	11 (20)
	Mean ± SD	1.27 ± 0.47
Inhaled antibiotic		24 (43)
Azithromycin		34 (61)
CFTR modulator	N(%)	11 (20)
	Ivacaftor	1 (9)
	Lumalaftor/Ivacaftor	10 (91)
Biotherapy	N(%)	4 (7)
	Omalizumab	4 (100)

Values are expressed as mean ± standard deviation or N(%).

ABPA: allergic bronchopulmonary aspergillosis; CFRD, cystic fibrosis-related diabetes; CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; IV, intravenous; PO, per os; SD, standard deviation.

Table 2: Main demographic and respiratory function data

Variables		Cystic fibrosis (56)	Controls (289)	Diff. Avg. [95% CI]	P value
Demographics data					
Age	(years)	12.72 ± 2.75	11.30 ± 2.40	-1.41 [-2.12;-0.71]	< 0.01
Height	(cm)	149.07 ± 14.69	151.12 ± 15.27	2.05 [-2.31;6.41]	0.54
	(Z-score)	-0.15 ± 1.31	0.97 ± 1.19	1.12 [0.78;1.47]	< 0.01
Weight	(Kg)	40.62 ± 12.43	42.95 ± 13.12	2.33 [-1.41;6.06]	0.28
	(Z-score)	-0.17 ± 0.96	0.97 ± 1.44	1.14 [0.84;1.44]	< 0.01
BMI	(Z-score)	-0.11 ± 1.03	0.44 (± 1.25)	0.55 [0.20;0.90]	< 0.01
Men		29 (52)	163 (56)	4.62 [-9.67;18.90]	0.52
Pulmonary function tests					
FEV1	(Z-score)	-0.95 ± 1.72	0.46 ± 1.11	1.41 [0.93;1.89]	< 0.01
Impaired FEV1	N(%)	19 (33)	8 (3)	30.93 [18.36;43.5]	< 0.01
FVC	(Z-score)	-0.51 ± 1.42	0.51 ± 1.28	1.03 [0.65;1.40]	< 0.01
FEV1/FVC	(Z-score)	-0.82 ± 1.16	0.00 ± 1.21	0.82 [0.47;1.17]	< 0.01
OVD		11 (20)	19 (7)	-12.53 [-23.38;-1.67]	< 0.01
TLC	(Z-score)	0.35 ± 1.30	–	–	–
RVD		3 (5)	–	–	–
RV/TLC	(Z-score)	0.92 ± 1.14	–	–	–
Trapping		11 (20)	–	–	–
Normal PFT*		39 (70)	–	–	–

Values are mean ± SD or N(%).

* Defined by the absence of OVD, RVD and trapping.

BMI, body mass index; TLC, total lung capacity; Diff. Avg. [IC 95%], difference average [95% confidence interval]; FEV1, forced expiratory volume in one second (impaired if < -1,64 Z-score); FVC, forced vital capacity; OVD, obstructive ventilatory disorder; PFT, pulmonary function test; RVD, restrictive ventilatory disorder; RV, residual volume; Trapping, static pulmonary hyperinflation = RV/CPT > 1.64 Z-score.

Table 3: CPET parameters: comparison between cystic fibrosis and control groups

Variables	CPET raw values				CPET adjusted values*			
	Cystic fibrosis	Controls	Diff.Avg. [IC95%]	P value	Cystic fibrosis	Controls	Diff.Avg. [IC95%]	P value
VO _{2max} (mL/kg/min)	39.64 ± 9.22	43.42 ± 7.63	-3.79 [-6.06 ; -1.52]	< 0.01	38.66 ± 0.80	43.08 ± 0.34	-4.42 [-6.14;-2.70]	< 0.01
Percent-predicted VO _{2max} (%)	98.44 ± 19.48	106.72 ± 16.65	-8.28 [-13.20 ; -3.36]	< 0.01	96.65 ± 2.06	107.31 ± 0.89	-10.66 [-15.11;-6.22]	< 0.01
Low VO _{2max} < 80%	11 (20)	19 (7)	-13.07 [-23.86;-2.28]	< 0.01				
Maximal load (watt)	120.00 ± 43.15	116.52 ± 71.53	3.48 [-10.65;17.61]	0.50	96.86 ± 5.76	119.189 ± 2.48	-22.33 [-34.80;-9.86]	< 0.01
VAT (mL/kg/min)	27.62 ± 6.21	28.98 ± 6.45	-1.36 [-3.23;0.51]	0.15	27.65 ± 0.67	28.629 ± 0.28	-0.98 [-2.43;0.46]	0.18
Percent-predicted VAT (%)	68.71 ± 13.66	71.16 ± 14.29	-2.45 [-6.59;1.69]	0.24	68.85 ± 1.70	71.239 ± 0.72	-2.39 [-6.06;1.28]	0.20
Low VAT <55%	6 (11)	33 (11)	0.31 [-8.84;9.46]	0.95				
BR (%)	35.26 ± 19.69	29.24 ± 14.42	6.01 [0.49;11.53]	0.02	34.50 ± 2.11	29.64 ± 0.91	4.862 [0.29;9.44]	0.04
BR < 20%	10 (18)	73 (25)	-7.49 [-18.71;3.73]	0.23				
Vt (mL/kg)	31.48 ± 7.05	30.50 ± 5.93	0.98 [-0.78;2.74]	0.27	29.80 ± 0.73	30.62 ± 0.32	-0.82 [-2.41;0.76]	0.31
Respiratory rate (breaths/min)	47.62 ± 9.57	51.86 ± 10.14	-4.24 [-7.14;-1.35]	< 0.01	48.49 ± 1.35	51.60 ± 0.59	-3.11 [-6.05;-0.17]	0.04
PetCO ₂ (mmHg)	34.43 ± 4.10	33.63 ± 4.57	0.80 [-0.50;2.09]	0.21	34.25 ± 0.60	33.61 ± 0.26	0.64 [-0.66;1.95]	0.33
VEqO ₂	35.29 ± 5.58	35.29 ± 5.58	1.26 [-0.38;2.89]	0.17	35.98 ± 0.77	35.521 ± 0.33	0.46 [-1.21;2.12]	0.59
VEqCO ₂	32.07 ± 4.20	31.39 ± 3.94	0.68 [-0.46;1.82]	0.26	32.11 ± 0.54	31.49 ± 0.23	0.65 [-0.52;1.83]	0.28
Peak heart rate (beats/min)	181.43 ± 12.02	187.91 ± 10.76	-6.48 [-9.63;-3.33]	< 0.01	181.14 ± 1.52	187.96 ± 0.66	-6.82 [-10.12 ; -3.53]	< 0.01
Percent-predicted peak HR (%)	87.32 ± 5.97	90.05 ± 5.31	-2.73 [-4.29;-1.18]	< 0.01	86.68 ± 0.73	90.176 ± 0.31	-3.50 [-5.08;-1.92]	< 0.01
Peak oxygen pulse (mL/beat)	8.51 ± 2.18	9.79 ± 3.13	-1.27 [-1.96;-0.59]	< 0.01	7.74 ± 0.26	9.788 ± 0.11	-2.05 [-2.61;-1.48]	< 0.01
RER	1.14 ± 0.11	1.12 ± 0.12	0.01 [-0.02;0.05]	0.48	1.12 ± 0.01	1.128 ± 0.01	-0.01 [-0.04;0.02]	0.47
VE/VCO ₂ slope	31.46 ± 4.58	29.46 ± 4.24	2.01 [0.76;3.26]	< 0.01	32.10 ± 0.55	29.44 ± 0.23	2.66 [1.46;3.85]	< 0.01
VE/VCO ₂ slope >30	34 (63)	125 (43)		< 0.01				
OUES	1824.65 ± 421.87	1887.49 ± 637.55	-62.85 [-198.82;73.13]	0.96	1660.53 ± 57.95	1889.88 ± 24.44	-229.36 [-354.49;-104.26]	< 0.01
OUES/kg	46.42 ± 11.56	44.61 ± 9.50	1.81 [-1.52;5.14]	0.30	45.8 ± 1.13	44.17 ± 0.48	1.63 [-0.81;4.06]	0.19

Values are means ± SD or N(%). P values < 0.05 are marked in bold. *Adjusted on age, gender and BMI.

Avg. diff, average difference; BR, breathing reserve; CPET, cardio-pulmonary exercise test; HR, heart rate; OUES, oxygen uptake efficiency slope; $P_{et}CO_2$, partial pressure of end-tidal CO_2 ; RER, respiratory exchange ratio (VCO_2/VO_2); VAT, ventilatory anaerobic threshold; VE/VCO_2 slope, the minute ventilation/carbon dioxide production slope; $VEqCO_2$, ventilatory equivalent for carbon dioxide: ratio between the volume of air ventilating the lungs and the volume of carbon dioxide produced; $VEqO_2$, ventilatory equivalent for oxygen: ratio of the volume of gas expired per minute and the volume of oxygen consumed per minute; VO_{2max} , maximum oxygen uptake; V_t , tidal volume.

Figure 1: Relationship between age and VO_{2max} in female subjects. The p-value illustrates the comparison between the two slopes.

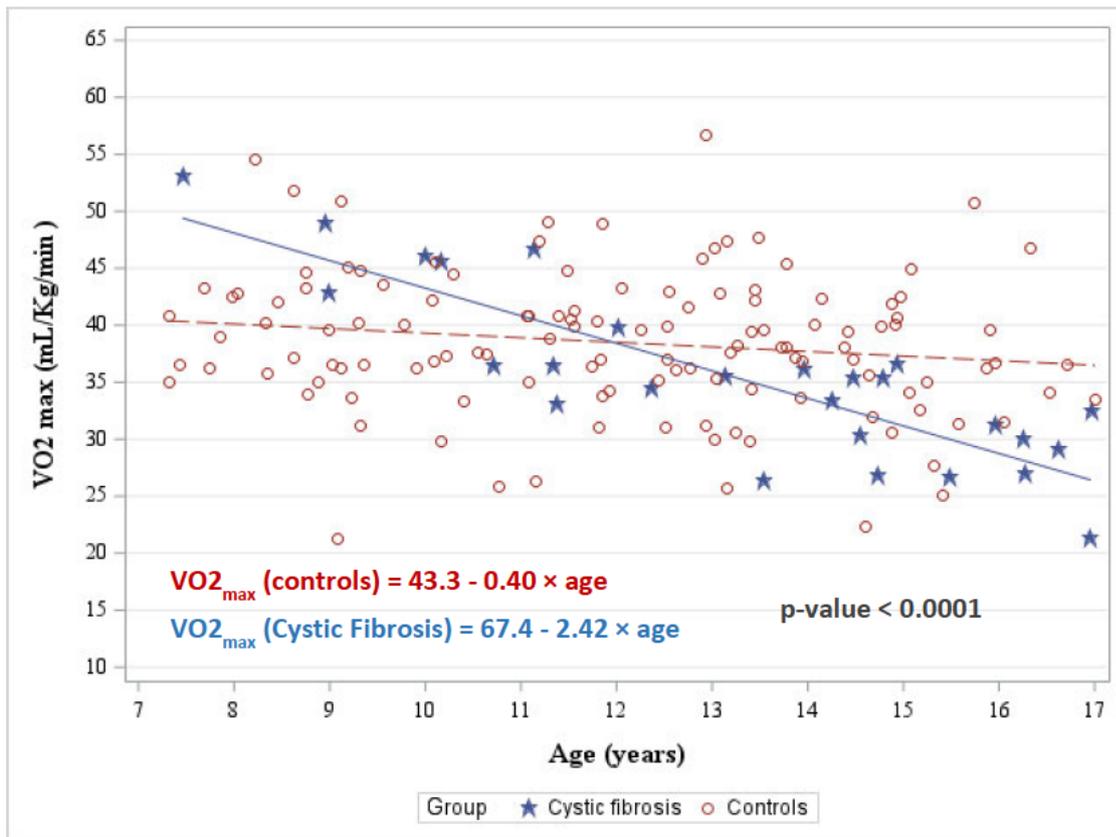


Figure 2: Relationship between age and VO_{2max} in male subjects. The p-value illustrates the comparison between the two slopes.

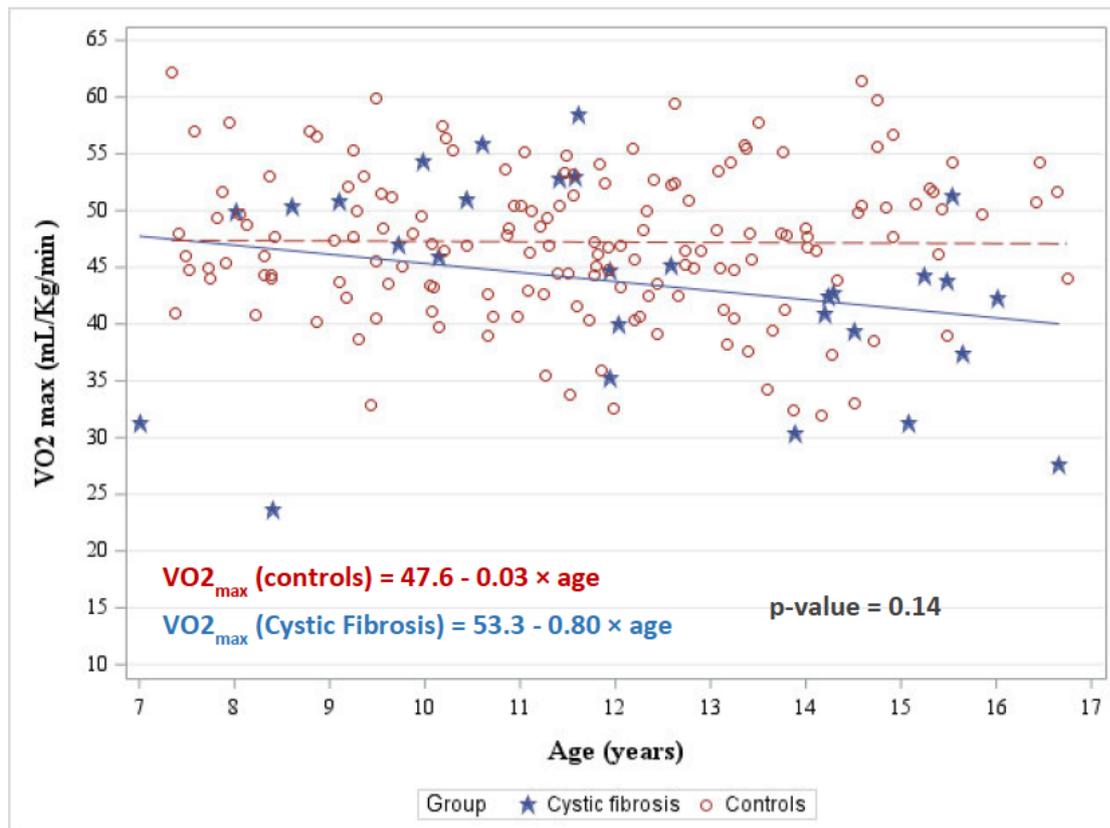


Table 4: Determinants of VO_{2max} in the group of children with cystic fibrosis (linear regression model)

Variables	Univariate analysis				Multivariate analysis (N=54)		
	N	r	β [IC95%]	P value	β [IC95%]	P value	
Age (years)*	56	-0.55	-1.77 [-2.55;-1.00]	< 0.01	-0.47 [-0.83;-0.12]	0.01	
BMI (z-score)*	56	-0.49	-4.35 [-6.48;-2.21]	< 0.01	-1.10 [-1.91;-0.30]	0.01	
FEV1 (z-score)*	56	0.38	2.03 [0.68;3.39]	< 0.01	0.93 [0.51;1.35]	<0.01	
FVC (z-score)	56	0.30	1.76 [0.05;3.46]	0.04	-	-	
FEV1/FVC (z-score)	56	0.34	2.71 [0.68;4.75]	< 0.01	-	-	
FRC (z-score)	56	-0.06	-0.55 [-2.20;1.10]	0.51	-	-	
TLC (z-score)	56	0.01	0.05 [-1.88;1.99]	0.96	-	-	
RV/TLC (z-score)*	56	-0.30	-2.41 [-4.53;-0.30]	0.03	-	-	
Peak oxygen pulse/kg (mL/beat/kg)*	56	0.95	180.97 [165.39;196.55]	< 0.01	126.18 [98.69;153.67]	<0.01	
BR (%)*	56	-0.42	-0.17 [-0.29;-0.05]	0.01	-0.03 [-0.07 ;0.01]	0.07	
VE/VCO2 slope	54	0.05	0.10 [-0.45;0.65]	0.72	-	-	
		N	Mean \pm SD				
Low VAT <55%*	Present	6	30.88 \pm 7.78	-10.36 [-17.75 ; -2.96]	< 0.01	-	-
	Absent	48	41.24 \pm 8.59	-		-	-
Gender*	Woman	29	35.45 \pm 7.72	-8.09 [-12.56 ; -3.61]	< 0.01	-1.81 [-3.31 ; -0.00]	0.02
	Man	27	43.53 \pm 8.90	-		-	-
Genetic classification	Low risk	11	38.07 \pm 9.88	-1.95 [-8.20 ; 4.31]	0.54	-	-
	High risk	45	40.02 \pm 9.13	-		-	-
Chronic Pseudomonas Aeruginosa	Absent	44	39.59 \pm 9.42	-0.23 [-6.31 ; 5.85]	0.94	-	-
	Present	12	39.82 \pm 8.86	-		-	-
Sinonasal polyposis*	Present	15	35.11 \pm 8.16	-6.19 [-11.56 ; -0.81]	0.02	-	-
	Absent	41	41.29 \pm 9.12	-		-	-
CFTR modulator*	Present	11	36.01 \pm 7.51	-4.51 [-10.67 ; 1.64]	0.15	-	-
	Absent	45	40.52 \pm 9.46	-		-	-
Azithromycin*	Absent	22	36.65 \pm 9.59	-4.93 [-9.85 ; 0.001]	0.05	-	-
	Present	34	41.57 \pm 8.57	-		-	-

Values are correlation coefficients (r) or means \pm SD

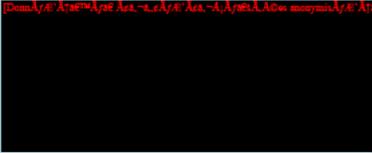
* Variables included in the multivariate analysis. Variables associated with VO_{2max} in both univariate and multivariate analyses are marked in bold.

$A\beta$, adjusted β ; $c\beta$, crude β , Beta being the linear regression coefficient; BR, breathing reserve; FEV1, forced expiratory volume in one second; FRC, functional residual capacity; FVC, forced vital capacity; r, correlation coefficient; SD, standard deviation; TLC, total lung capacity; VAT, ventilatory anaerobic threshold; VE/VCO₂ slope, the minute ventilation/carbon dioxide production slope; VO_{2max}, maximum oxygen consumption.

PARTIE C

Annexes

1. Institutional Review Board :

	<h1>Institutional Review Board (I.R.B.)</h1> <h2>MONTPELLIER UNIVERSITY HOSPITAL</h2>
<p>IRB Secretary Phone : 04.67.33.98.33 / 04.67.33.08.12</p>	<p><i>Research organized and practiced on the human being for the development of biological or medical knowledge known as 'research involving the human person' as defined in Article L. 1121-1 of the Public Health Code are to be reviewed by a committee Protection of Persons (CPP) and can not be reviewed by the IRB.</i></p>
<p>IRB Accreditation number : 198711</p> <p>President : MOLINARI Nicolas</p> <p>Vice President : JUNG Boris PANARO Fabrizio</p> <p>Members : AYRIGNAC Xavier BOURGEY TROUILLET Marion CHIRIAC Anca GODREUIL Sylvain MILLET Ingrid MOREAU Johan OLIE Emilie</p> <p>DRI Officials</p>	<p>Project Title : <i>Déterminants et évolution de l'aptitude physique aérobie des enfants atteints de mucoviscidose</i></p> <p>IRB ID : 202201310</p>
<p>Data Protection Officer</p>	<p>Applicant :</p> <ul style="list-style-type: none">- Responsable de l'étude : M. LE DOCTEUR MOREAU JOHAN (j.moreau@chu-montpellier.fr)- Contact pour le droit d'information des patients : M. LE DOCTEUR MOREAU JOHAN (j.moreau@chu-montpellier.fr) <p>Organizational Affiliation :</p> <ul style="list-style-type: none">- UNIVERSITY HOSPITAL CENTER OF MONTPELLIER <p>Opinion of the IRB :</p> <p style="text-align: center;">APPROVED</p> <p>Documents sent to the summary of the IRB for the evaluation :</p> <ul style="list-style-type: none">- Synopsis : 06/01/2023- Comments : Etude rétrospective monocentrique sur données issues du dossier médical Dxcare d'enfant de 7 ans à 17 ans atteints de mucoviscidose de janvier 2019 à décembre 2021 comparés à une population témoin de 302 enfants âgés de 7 à 17 ans projet promu par le CHU référencé sur CT NCT01202916 Préciser les modalités pratiques de réinformation du groupe contrôle. Prévoir une nouvelle note d'information. <p>Approval Number assigned by the IRB : IRB-MTP_2023_01_202201310</p>
	<p>Date : 19/01/2023</p> <p>Signature : Pr MOLINARI</p> 
<p>MONTPELLIER UNIVERSITY HOSPITAL 191, Avenue du Doyen Gaston GIRAUD 34295 MONTPELLIER CEDEX 5</p>	<p>This notice does not relieve the Study principal investigator of the obligations under the processing of personal datum</p>

2. Protocole du projet VO₂ muco Kaftrio en cours de rédaction :

1- INFORMATIONS GENERALES	
Porteur de projet	Nom : MAGGIOLINO Prénom : Quentin Statut : Interne en médecine Mail : q-maggiolino@chu-montpellier.fr Tél : 0678759991
Equipe Médicale	Sénior encadrant le projet Nom : MOREAU Prénom : Johan Mail : j-moreau@chu-montpellier.fr Equipe Médicale : CRCM/Pédiatrie spécialisée Département : département de pédiatrie Etablissement de rattachement : CHU Arnaud de Villeneuve Chef d'Equipe Médicale Nom : RENOUX Prénom : Marie-Catherine Mail : mc-renoux@chu-montpellier.fr Equipe Médicale : Pédiatrie spécialisée Département : département de pédiatrie Etablissement de rattachement : CHU Arnaud de Villeneuve Accord du Chef d'équipe pour réaliser cette recherche : Oui
Titre du projet	Evolution de l'aptitude physique aérobie des enfants atteints de mucoviscidose
Acronyme	VO ₂ muco Kaftrio
Contexte de la demande	Rédaction d'un article scientifique
Equipe méthodologique impliquée	Personne contact : Dr Marie Christine PICOT Coordonnées : mc-picot@chu-montpellier.fr
Autre(s) équipe(s) impliquée(s)	Service de physiologie clinique du CHU de Montpellier - Exploration pédiatrique – Pr Matecki CRCM – Dr Chiron
2- RESUME DU PROJET	
Justification, rationnel (contexte et hypothèses)	<p>La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques à transmission autosomique récessive grave dans la population caucasienne. L'incidence en France est de 1/4100 naissances (1).</p> <p>Grâce à l'amélioration de la prise en charge symptomatique et l'avènement des modulateurs du CFTR, le pronostic de la mucoviscidose s'est considérablement amélioré, reflété par une augmentation de la médiane de survie à 46 ans par rapport aux 5 ans en 1963 (2), et la proportion croissante de patients adultes par rapport aux enfants (61,7% en France en 2021). La qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose s'améliore également, et la tendance actuelle est à l'allègement des thérapeutiques en France, notamment à visée respiratoire telles que l'oxygénothérapie, la ventilation nasale, et la réhabilitation respiratoire (3).</p> <p>Le niveau d'activité physique est un déterminant majeur de la qualité de vie (4). L'aptitude physique aérobie, évaluée par la consommation maximale d'oxygène (VO_{2max}) au cours d'une épreuve d'effort cardio-respiratoire (CPET), est un indicateur important de la santé des patients corrélé à la qualité de vie. En effet, une étude réalisée en 2005 par Pianosi et al a montré que la vitesse de chute de la VO_{2max} chez les patients atteints de mucoviscidose était prédictive d'une moins bonne qualité de vie (5). Ainsi, la CPET a pris une place croissante dans le suivi des patients atteints de mucoviscidose, idéalement réalisée annuellement (6).</p> <p>Dans ce contexte, nous avons mené une première étude transversale visant à comparer l'aptitude physique aérobie mesurée par VO_{2 max} au cours d'une CPET réalisée en 2019 d'une cohorte locale d'enfants atteints de mucoviscidose à celle</p>

	<p>d'enfants témoins du même âge, au sein du CHU de Montpellier. La VO_{2max} était globalement bonne dans le groupe mucoviscidose (VO_{2max} moyenne 98%), bien que statistiquement plus basse que dans la population contrôle, avec 3 fois plus de VO_{2max} altérée dans le groupe mucoviscidose que dans le groupe contrôle. L'altération de la VO_{2max} était associée à un âge élevé, au sexe féminin, un faible VEMS, un IMC élevé, un faible pouls d'O₂, et une réserve ventilatoire élevée (7). Dans notre cohorte de 2019, seul 20% des enfants étaient traités par un modulateur du CFTR. Aucun ne bénéficiaient encore de l'association elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (Kaftrio®).</p> <p>Cette association a marqué le début de l'ère de la trithérapie, et a montré des résultats impressionnants dans les essais cliniques chez des enfants hétérozygotes pour la mutation F508del suivis pendant 24 semaines. En moyenne, il a été retrouvé une augmentation du VEMS de 14,3%, une diminution de la fréquence des exacerbations de 63%, une diminution de la quantité de chlore sudoral de 41,8 mmol/L, et une augmentation de la qualité de vie des patients (8). En 2021, cette trithérapie était d'abord réservée aux patients de plus de 12 ans présentant 2 mutations F508del ou une mutation F508del associée à une mutation à fonction minimale. Elle a depuis obtenue plusieurs extensions d'AMM, dont la dernière en décembre 2022 pour les patients de plus de 6 ans porteurs d'au moins une mutation F508del effective. Ainsi, actuellement beaucoup d'enfant de 6 ans bénéficient de cette trithérapie.</p> <p>Une question se pose alors : quel est l'impact du Kaftrio® sur la capacité physique aérobie des enfants atteints de mucoviscidose ?</p> <p>Dans notre étude nous souhaitons évaluer l'impact du Kaftrio® sur l'aptitude physique aérobie et les données de l'épreuve d'effort des enfants atteints de mucoviscidose.</p>
<p>Objectifs</p>	<p><u>Principal :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparer, chez des enfants traités par Kaftrio dans le cadre de la mucoviscidose, l'aptitude physique aérobie avant et après la mise en place de ce traitement. <p><u>Secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparer l'évolution de l'aptitude physique aérobie des enfants atteints de mucoviscidose sous Kaftrio® à ceux non éligibles à ce traitement. - Comparer, chez des enfants traités par Kaftrio® dans le cadre de la mucoviscidose, les données de CPET avant et après la mise en place de ce traitement.
<p>Méthodologie</p>	<p>Type de projet :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rétrospective - Monocentrique <p>Critères de jugement principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparer les variations de la VO_2 max d'enfants atteints de mucoviscidose, exprimées en Z-Score, mesurées au cours de CPET entre 2018/2019 (avant mise en place du Kaftrio®), à celles de 2022/2023 (après mise en place du Kaftrio). <p>Critères de jugement secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparer l'évolution de la VO_{2max} en Z-score des enfants atteints de mucoviscidose, entre 2018/2019 et 2022/2023 selon qu'ils soient traités ou non par Kaftrio®. - Comparer les variations au maximum de l'effort entre l'épreuve d'effort de 2018/2019 et 2022/2023 en Z-score selon que l'enfant soit traité par Kaftrio® ou non : <ul style="list-style-type: none"> - De la fréquence cardiaque - Du quotient respiratoire - De la charge maximale - Du pouls d'O₂ maximum

	<ul style="list-style-type: none"> - Du premier seuil ventilatoire - De la pente VE/VCO₂ - De l'OUES - Du volume courant - De la réserve ventilatoire - Des équivalents respiratoires en O₂ et en CO₂. <p>Autres données recueillies</p> <ul style="list-style-type: none"> - Données anthropométriques. - Les données des EFR en Z-score: VEMS, CVF, VEMS/CVF, VR, VR/CPT. - Niveau d'activité physique. - Mutation du gène CFTR. - Etat respiratoire. - Etat nutritionnel. - Manifestation digestive. - Manifestation ORL. - Colonisation microbienne, nombre d'exacerbations. - Traitements. <p>Nous recueillerons ces données sur une cohorte de 59 patients atteints de mucoviscidose</p>
Population cible	<p>Critères d'inclusion de la population mucoviscidose :</p> <p>Cohorte de patients respectant les critères mentionnés ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfants âgés de 7 à 17 ans. - Suivis au CRCM du CHU de Montpellier. - Ayant réalisé au moins une épreuve d'effort cardio-respiratoire entre juillet 2018 et décembre 2019 et entre 2022 et 2023.
Circuit des patients	<p>Les patients sont régulièrement suivis au CRCM (tous les trois mois) et réalisent une fois par an un bilan plus exhaustif avec une épreuve d'effort cardio respiratoire. Les données sont recueillies de manière rétrospective et sont listées dans la partie « circuit des données » de ce synopsis. <u>Il n'y aura donc aucune modification du parcours patient habituel.</u></p> <p>Utilisation d'une collection d'échantillons biologiques :</p> <p>Non</p>
Circuit des données	<p>Les patients sont régulièrement suivis au CRCM (tous les trois mois) et réalisent une fois par an un bilan plus exhaustif avec une épreuve d'effort cardio respiratoire.</p> <p>Nous recueillons les données rétrospectives issues du suivi habituel de ces patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les données de l'épreuve d'effort cardio-respiratoire. - Les données démographiques et anthropométriques (âge, sexe, taille, poids, IMC). - Le niveau d'activité physique : pratique d'un sport extrascolaire. - Mutation du gène CFTR selon la classification Castellani et celle de Welsh et Smith. - Les données de la fonction respiratoire en Z-score: VEMS, CVF, VEMS/CVF, VR, VR/CPT. - Les données d'imagerie pulmonaire : présence de dilatation des bronches sur TDM thoracique, score Bhalla. - Etat nutritionnel : IMC (Z-score), présence d'un diabète. - Manifestation digestive : insuffisance pancréatique, pathologie hépatique (hépatomégalie, stéatose, cirrhose, hypertension portale). - ORL : présence d'une polypose nasale. - Les données bactériologiques avec le statut vis-à-vis des germes suivants : <i>pseudomonas aeruginosa</i>, <i>staphylococoque doré</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Burkholderia cepacia</i> ; <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> et d'A xyloSIDANS. - Mycobactériologique avec le statut vis-à-vis des germes suivants : <i>Mycobactérie atypique (M avium et M abcessus)</i>.

	<p>- Statut fongique vis-à-vis du germe suivant : <i>Aspergillus Fumigatus</i>.</p> <p>- Les traitements mis en place : corticothérapie inhalée, azithromycine, antifongique, aérosol antibiotique, traitements modulateurs de CFTR, biothérapie. Nous noterons le nombre de cures per os et intra-veineuse réalisées dans l'année.</p> <p>Les données utilisées dans le cadre de cette recherche seront toutes extraites du dossier médical DX care.</p> <p><u>Modalités et durée de conservation des données, support de recueil et modalités d'anonymisation :</u></p> <p>Les résultats seront compilés sous format Excel verrouillé par un mot de passe de manière pseudonymisée (patient identifié par un code, numéro attribué par entrée dans le fichier). Cette base de données, accessible uniquement aux porteurs de projet (les Drs Marie Catherine RENOUX et Johan MOREAU et l'interne Quentin MAGGIOLINO), sera stockée sur un serveur sécurisé du CHU de Montpellier, pour une durée de 2 ans après la publication des résultats.</p> <p>Les données seront-elles transférées hors de l'Union Européenne : Non</p>
Résultats attendus et perspectives	<p>On pourrait s'attendre à ce que les enfants sous Kafrio® présentent une amélioration ou une stabilisation de leur aptitude physique aérobie au fil du temps par rapport à ceux ne bénéficiant pas de ce traitement.</p> <p>Si le Kafrio® est associé à une amélioration significative de l'aptitude physique aérobie, cela renforcerait l'importance de l'accès à ces thérapies pour tous les patients éligibles.</p>
Publication envisagée ?	<p>- Oui</p> <p>- Revues visées : Journal of Cystic Fibrosis / European Respiratory Journal / Pediatrics / Pediatric Pulmonology,</p>
Bibliographie (5 publications max)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Munck A, et al. J Pediatr. 2008 2. Keogh RH et al. J Cystic Fibrosis. 2018 3. Registre Français de la mucoviscidose. 2021 4. Whood PH et al. Who Chron. 1980 5. Pianosi et al. Thorax. 2005 6. Urquhart DS et al. European Respiratory Review. 2018 7. Moreau J et al. En cours de publication. 8. Middleton PG et al. N Engl J Med. 2019
Mots clés	<p>Discipline / spécialité : Pneumologie, pédiatrie</p> <p>Autres : VO_{2max}, mucoviscidose</p>
3- DOCUMENTS ANNEXES à fournir : Note d'information destinée aux sujets, Questionnaires, ...	

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

Résumé :

Objectif : Comparer la capacité physique aérobie d'enfants atteints de mucoviscidose à celle d'enfants sains au cours d'une épreuve d'effort cardio-respiratoire, et identifier les facteurs prédictifs de la consommation maximale d'oxygène (VO_{2max}) chez les enfants atteints de mucoviscidose.

Matériel et Méthode : Cette étude transversale contrôlée a été effectuée chez des enfants âgés de 7 à 17 ans dans le centre d'exploration fonctionnelle du Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier. La VO_{2max} de chaque enfant a été mesurée au cours d'une épreuve d'effort cardio-respiratoire. Les facteurs associés à la VO_{2max} ont été déterminés par analyse multivariée.

Résultats : 345 enfants ont été inclus dans l'étude (56 dans le groupe atteint de mucoviscidose et 289 dans le groupe témoin). La VO_{2max} moyenne était significativement plus basse dans le groupe mucoviscidose ($39,64 \pm 9,22$ mL/kg/min VS $43,42 \pm 7,63$ mL/kg/min, représentant respectivement $98,44\% \pm 19,48\%$ VS $106,72\% \pm 16,65\%$ des valeurs prédites ($p < 0,01$). La proportion d'enfants présentant une VO_{2max} altérée était environ trois fois plus élevée dans le groupe mucoviscidose que dans le groupe témoin (20% contre 7%, $p < 0,01$). Les facteurs associés à une VO_{2max} altérée ont été un âge et un Indice de Masse Corporelle (IMC) élevé, le sexe féminin, un faible VEMS, une réserve ventilatoire élevée et un faible pouls d' O_2 .

Conclusion : La VO_{2max} était globalement bonne dans le groupe mucoviscidose, même si statistiquement plus basse que dans la population contrôle. L'altération de la VO_{2max} était associée à un âge et un IMC élevé, le sexe féminin, un faible VEMS, une réserve ventilatoire élevée et un faible pouls d' O_2 .

Mots clés : Mucoviscidose, VO_{2max} , épreuve d'effort cardiorespiratoire, pédiatrie

Spécialité : Pédiatrie