



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2012

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Déterminants cliniques et fonctionnels de la limitation à l'exercice  
chez les patients adultes atteints de mucoviscidose

**Présentée et soutenue publiquement le 19 septembre 2012**

**Par Jean PASTRE**

**Jury**

**Président :** Monsieur le Professeur WALLAERT  
**Assesseurs :** Monsieur le Professeur SCHERPEREEL  
Madame le Professeur Dominique ISRAËL-BIET  
Madame le Docteur PREVOTAT  
Monsieur le Docteur PEREZ  
**Directeur de thèse :** Monsieur le Professeur WALLAERT

# I. SOMMAIRE

## Contenu

I. SOMMAIRE .....	7
II. ABREVIATIONS .....	8
III. RESUME.....	10
IV. ABSTRACT.....	11
INTRODUCTION.....	12
A. Mucoviscidose : généralités.....	13
1. Epidémiologie .....	13
2. Génétique .....	14
3. Manifestations cliniques de la mucoviscidose .....	15
4. Fonction pulmonaire et échange gazeux de repos .....	18
B. Exploration Fonctionnelle à l'effort .....	19
1. Méthodes d'analyse de la limitation à l'exercice.....	19
2. Limitation d'origine respiratoire.....	20
3. Limitation d'origine extra-respiratoire.....	23
4. Bénéfice de l'exercice au cours de la mucoviscidose .....	25
PATIENTS & METHODES .....	27
RESULTATS .....	33
A. Caractéristiques cliniques et fonctionnelles de repos .....	34
B. Réponse à l'exercice .....	38
C. Facteurs pronostiques de VO <sub>2</sub> pic.....	43
1. Données générales et fonctionnelles de repos.....	43
2. Paramètres fonctionnels d'exercice .....	45
DISCUSSION .....	48
V. Bibliographie.....	57
VI. Annexes.....	64

## II. ABREVIATIONS

ABPA : Aspergillose broncho-pulmonaire allergique

ARN : Acide ribonucléique

ATP : Adénosine triphosphate

CF : Cystic Fibrosis : Mucoviscidose

CFTR : Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

CPT : Capacité pulmonaire totale

CRP : Protéine C réactive

CVF : Capacité vitale forcée

DLCO : Diffusion libre du monoxyde de carbone

DS : Déviation standard

ECBC : Examen cyto-bactériologique des expectorations

ECG : Electrocardiogramme

EFR : Epreuve fonctionnelle respiratoire

EFX : Epreuve fonctionnelle d'exercice

FC : Fréquence cardiaque

FiO<sub>2</sub> : Fraction inspirée en oxygène

HI : Haemophilus influenzae

HTP : Hypertension pulmonaire

IMC : Indice de masse corporel

P(A-a)O<sub>2</sub> : Gradient alvéolo-artériel en O<sub>2</sub>

PA : Pseudomonas aeruginosa

PNN : Polynucléaire neutrophile

RV : Reserve ventilatoire

SA : Staphylocoque aureus

SV : Seuil ventilatoire

$V_D/V_T$  : Espace mort

$V_E$  : Ventilation minute

$V_E/VO_2$  et  $V_E/VCO_2$  : Equivalent respiratoire en O<sub>2</sub> et CO<sub>2</sub> /- repos : mesurée au repos /-  
seuil : mesurée au seuil ventilatoire lors de l'effort /- pic : mesurée au pic de l'effort

VEMS : Volume expiré maximal en une seconde

VMM : Ventilation maximale minute théorique

$VO_2 / FC$  : Pouls d'oxygène

$VO_2, VCO_2$  : Consommation en oxygène, monoxyde de carbone /- repos : mesurée au repos /-  
seuil : mesurée au seuil anaérobie lors de l'effort /- pic : mesurée au pic de l'effort

VR : Volume résiduel

$V_T$  : Volume courant

### III. RESUME

La tolérance à l'exercice est réduite chez les patients adultes atteints de mucoviscidose. Le but de cette analyse rétrospective était de déterminer les mécanismes de cette limitation.

#### Patients et Méthodes

Une épreuve fonctionnelle d'exercice (EFX) avec étude des gaz du sang au pic de l'effort était réalisée chez 102 patients (Sex Ratio H/F=0,51) âgés de  $28 \pm 11$  ans (VEMS<50%: 48 patients; VEMS entre 50 et 80%: 22; VEMS>80%:32).  $VO_2$  pic était mesurée et rapportée aux données cliniques, biologiques et fonctionnelles.

#### Résultats

$VO_2$  pic était diminuée (<84% théorique) chez 85% des patients ( $25 \pm 9$  ml/kg ; soit  $65 \pm 21\%$  de la théorique) et était corrélée à l'IMC ( $r=0,26$ ), à la CRP ( $r=-0,34$ ), au VEMS ( $r=0,71$ ), à la CVF ( $r=0,69$ ), au VR ( $r=-0,63$ ) et à la DLCO ( $r=0,56$ ). Concernant les paramètres d'exercice,  $VO_2$  pic était corrélée à  $V_E/VO_2$  au seuil ventilatoire (SV),  $V_D/V_T$  au pic,  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$  et  $P(A-a)O_2$  au pic et à la réserve ventilatoire de fin d'exercice ( $r$  respectivement  $-0,50$ ,  $-0,64$ ,  $0,54$ ,  $0,64$ ,  $-0,54$  et  $0,37$ ). En analyse multivariée, le VEMS était le paramètre le plus prédictif de la limitation de l'aptitude aérobie, expliquant 48% de l'altération de  $VO_2$  pic. L'absence de réserve ventilatoire et l'hyperventilation excessive ( $V_E/VO_2$  SV) étaient responsables respectivement de 10 et 8% de l'altération de  $VO_2$ . L'espace mort ( $V_D/V_T$ ) et le gradient  $P(A-a)O_2$  au pic n'expliquaient, eux, que 1% chacun de la valeur de  $VO_2$  pic.

#### Conclusion

La limitation de la capacité aérobie à l'effort chez les patients adultes atteints de mucoviscidose est fréquente et multifactorielle, corrélée au statut nutritionnel, à l'inflammation et à la fonction respiratoire de repos. Cette limitation est essentiellement dépendante, non seulement du VEMS, mais aussi de la réponse ventilatoire à l'exercice. L'élévation des équivalents en oxygène au seuil ventilatoire ( $V_E/VO_2$  SV) et l'épuisement des réserves ventilatoires sont des marqueurs prédictifs de l'intolérance à l'exercice. L'EFX est un examen utile pour une meilleure prise en charge des patients atteints de mucoviscidose.

**Mots Clés :** Mucoviscidose, Exercice, Epreuve fonctionnelle d'exercice, Epreuve fonctionnelle respiratoire

## IV. ABSTRACT

Exercise tolerance is reduced in adult patients with cystic fibrosis (CF). The aim of this retrospective analysis was to determine the mechanisms responsible for exercise intolerance.

### Patients and Methods

Cardiopulmonary exercise testing (CPET) with peak exercise blood gas was performed in 102 patients (Sex Ratio M/F = 0.51) aged  $28 \pm 11$  years ( $FEV_1 < 50\%$ : 48 patients;  $FEV_1$  between 50 and 80%: 22;  $FEV_1 > 80\%$ : 32).  $VO_2$  peak was measured and correlated with clinical, biological and functional parameters.

### Results

$VO_2$  peak was decreased ( $< 84\%$ ) in 85% patients ( $25 \pm 9$  ml/kg or  $65 \pm 21\%$  predicted) and was correlated with BMI ( $r = 0.26$ ), CRP ( $r = -0.34$ ),  $FEV_1$  ( $r = 0.71$ ), FVC ( $r = 0.69$ ), RV ( $r = -0.63$ ) and DLCO ( $r = 0.56$ ). Among CPET variables,  $VO_2$  peak was correlated with  $V_E/VO_2$  at ventilatory threshold (VT), peak  $V_D/V_T$ ,  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$  and  $P(A-a)O_2$  and breathing reserve ( $r$  respectively  $-0.50$ ,  $-0.64$ ,  $0.54$ ,  $0.64$ ,  $-0.54$  and  $0.37$ ). In multivariate analysis,  $FEV_1$  was the major significant predictor of  $VO_2$  peak impairment, accounting for 48% of  $VO_2$  peak alteration. Reduced or absent breathing reserve and excessive hyperventilation ( $V_E/VO_2$  VT) accounted for respectively 10 and 8% of  $VO_2$  alteration.  $V_D/V_T$  and  $P(A-a)O_2$  peak explained only 1% each of the  $VO_2$  peak value.

### Conclusion

Exercise limitation in adult patients with cystic fibrosis is frequent and multifactorial, correlated with nutritional status, inflammation and pulmonary function tests. This limitation is largely dependent, not only of  $FEV_1$ , but also of exercise ventilatory response. Oxygen equivalents elevation at ventilatory threshold ( $V_E/VO_2$  VT) and lack of breathing reserves appear to be relevant markers for this limitation. CPET is a useful review for a better management of CF patients.

**Key Words** : Cystic fibrosis, Exercise, Cardiopulmonary exercise testing, Pulmonary function

# **INTRODUCTION**

La mucoviscidose est une maladie héréditaire autosomique récessive qui affecte les épithéliums glandulaires pulmonaires, hépatiques, pancréatiques et intestinaux, responsable d'une altération progressive de la fonction de ces organes. Dans la population caucasienne, il s'agit de la plus fréquente des maladies génétiques héréditaires graves.

Elle est liée à des mutations du gène CFTR sur le chromosome 7, entraînant une altération de la protéine CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Cette protéine est un canal ionique perméable au chlore, au thiocyanate dont la fonction est de réguler le transport du chlore à travers les membranes cellulaires. Son dysfonctionnement provoque une augmentation de la viscosité du mucus qui s'accumule dans les voies respiratoires et digestives. La maladie touche de nombreux organes mais l'atteinte respiratoire est prédominante et représente l'essentiel de la morbi-mortalité.

## **A. Mucoviscidose : généralités**

### 1. Epidémiologie

La mucoviscidose touche environ un enfant sur 2 500 naissances en Europe et en Amérique du Nord. La fréquence des hétérozygotes, porteurs sains de la maladie, y est d'environ 1/25, soit 4% de la population générale occidentale. La prévalence en Europe est estimée entre 8 et 12 cas pour 100 000 habitants.

En France le dépistage néonatal systématique depuis 2002 a permis une réévaluation de l'incidence qui serait près de deux fois moins élevée que les estimations européennes,



d'environ un nouveau-né sur 4 600 naissances, soit une fréquence d'hétérozygotes de l'ordre de 1 sur 35.

Le nombre de patients en France est estimé entre 5 000 et 6 000. Il y aurait 2 millions d'hétérozygotes. La proportion d'adultes parmi les sujets malades en 2004 était de 38,4 %, voisine de celle des États-Unis. Parmi les adultes, 64 % ont entre 18 et 29 ans. Le sex ratio est proche de 1.

Le diagnostic repose sur le test de la sueur mesurant la chlorémie sudorale associée ou non à l'identification des mutations génétiques de CFTR chez des patients présentant une histoire clinique personnelle et familiale compatible [1].

Il n'y a pas de traitement curatif mais les progrès de la prise en charge ont permis d'améliorer la qualité et l'espérance de vie des patients ; ainsi en France, l'espérance de vie à la naissance est passée de 7 ans en 1965 à 47 ans en 2005.

Bien que l'amélioration de la survie soit présente quel que soit le sexe, la survie reste moins bonne pour les sujets de sexe féminin [2]. Parmi les autres facteurs associés à un mauvais pronostic, on retrouve, la malabsorption intestinale [3], la colonisation bronchique à *Burkholderia cepacia* [4], l'altération du statut nutritionnel [5][6], la réduction du VEMS et l'altération de l'aptitude aérobie exprimé en pic de VO<sub>2</sub> [7].

## 2. Génétique

Le gène CFTR code pour la synthèse de la protéine CFTR, *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*. Les mutations dans ce gène peuvent être responsables de la mucoviscidose et de l'agénésie congénitale du canal déférent. C'est un grand gène

constitué d'environ 250 000 paires de bases réparties en 27 exons et codant un ARNm de 6,5 kb. Il est localisé dans la région q31.2 du bras long du chromosome 7.

On dénombrait en 2007 plus de 1 500 mutations du gène CFTR. La majorité des mutations du gène CFTR sont des mutations ponctuelles. Les plus fréquentes sont des mutations faux-sens (42%).

Les mutations du gène CFTR sont regroupées en 6 classes en fonction des conséquences fonctionnelles qu'elles occasionnent. Certaines mutations entraînent des anomalies quantitatives ou qualitatives sur la protéine CFTR. La mutation la plus fréquente est la mutation Delta F508 ( $\Delta F508$ ) qui consiste en une délétion de trois nucléotides au niveau du dixième exon du gène, aboutissant à l'élimination d'un acide aminé, la phénylalanine, en position 508. Cette mutation est retrouvée dans près de deux tiers des cas avec des variations importantes selon les populations étudiées. Seule quatre autres mutations, hors  $\Delta F508$ , représentent plus de 1% des cas, il s'agit de G542X, G551D, N1303K et W1282X. Toutes les autres mutations sont rares, voire exceptionnelles. Elles sont souvent responsables de tableaux cliniques moins sévères.

### 3. Manifestations cliniques de la mucoviscidose

D'évolution chronique et progressive, la maladie s'exprime souvent tôt dès la petite enfance même s'il existe des formes frustes de diagnostic tardif. La forme clinique la plus fréquente associe troubles respiratoires, troubles digestifs et troubles de la croissance staturo-pondérale.

L'atteinte pulmonaire conditionne le pronostic des patients. Elle est quasi constante à l'âge adulte. Il s'agit principalement d'une pathologie des voies aériennes. L'altération

fonctionnelle des canaux CFTR entraîne des modifications des propriétés du mucus, et notamment l'augmentation de sa viscosité et la diminution de ses propriétés antibactériennes, sont responsables d'un double mécanisme d'inflammation et de colonisation bactérienne chronique qui s'auto entretiennent.

Progressivement on assiste à la formation de dilatation des bronches pouvant être sacculaires, cylindriques ou variqueuses qui, remplies de mucus épais, se drainent mal et sont le siège d'une pullulation microbienne.

La symptomatologie respiratoire est caractérisée par une toux et une expectoration muco-purulente chroniques. Les poussées de surinfection bronchique, caractérisées par une aggravation de la symptomatologie respiratoire et de l'état général (asthénie, amaigrissement, rarement fièvre), deviennent plus fréquentes et plus sévères en cours d'évolution [8]. A l'examen physique, l'hippocratisme digital est presque toujours présent. L'auscultation pulmonaire retrouve des râles crépitants ou bronchiques, souvent discrets, contrastant avec la richesse des signes radiologiques. Avec l'aggravation de la maladie, la dyspnée s'installe et augmente progressivement jusqu'à l'insuffisance respiratoire terminale.

Sur le plan histologique, on retrouve une inflammation chronique des parois bronchiques, une occlusion de la lumière par du matériel purulent, des ulcérations focales de l'épithélium, un amincissement des parois bronchiques et une destruction du cartilage. Des lésions emphysémateuses peuvent se constituer avec apparition de bulles et parfois de blebs. Enfin, des zones de bronchiolites aiguës ou organisées sont fréquentes et pourraient représenter le phénomène précurseur de la maladie. A noter que toutes ces anomalies sont de distribution hétérogène, même si l'atteinte prédomine au niveau apical [9].

Au cours de l'évolution de la pathologie, différentes bactéries peuvent coloniser les voies respiratoires du malade. On retrouve initialement des pyogènes classiques tels que *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus* [10]. La mise en évidence d'une colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* constitue un tournant dans l'évolution de la maladie [11]. D'autres agents infectieux, viraux [12] ou fongiques [13], peuvent parfois être retrouvés. Les mycobactéries atypiques, retrouvées dans 5 à 10% des cas, ont, elles, une pathogénicité qui reste à définir.

Les autres manifestations respiratoires fréquentes chez l'adulte sont le pneumothorax, souvent récidivant, éventuellement de façon controlatérale [14], et les hémoptysies, parfois massives liées à des anomalies de la vascularisation bronchique [15]. Une hypertension pulmonaire et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite peuvent se voir au stade terminal d'insuffisance respiratoire. On note de plus l'incidence élevée de l'Aspergillose Broncho Pulmonaire Allergique (ABPA) qui est associée à un déclin rapide des fonctions pulmonaires [16].

Sur le plan extra respiratoire, les atteintes principales sont pancréatiques (exocrine et endocrine), hépato-biliaires, ORL avec polypose nasale et rhinite chronique, et génitale avec une hypofertilité. D'autre part, la maladie est souvent associée à une dénutrition et une carence protéique qui pourraient aggraver la pathologie respiratoire [17].

#### 4. Fonction pulmonaire et échange gazeux de repos

Au repos, la plupart des adultes atteints de mucoviscidose présentent un trouble ventilatoire à prédominance obstructive en rapport avec l'inflammation chronique des voies aériennes. La limitation des débits expiratoires est principalement en rapport avec l'obstruction bronchique plutôt que la réduction de l'élasticité pulmonaire [18]. Ainsi, le volume maximal expiré en une seconde (VEMS) est un paramètre majeur au cours du suivi de la maladie. Si au début de la vie la fonction respiratoire peut être normale, des anomalies vont apparaître, initialement au niveau des petites voies aériennes. La vitesse de l'altération de la fonction respiratoire est ensuite accélérée par rapport au sujet normal, et certains facteurs comme le sexe féminin, la mutation  $\Delta F508$ , l'insuffisance pancréatique et le tabagisme sont associés à une décroissance plus rapide du VEMS [19]. Dans les stades évolués, on assiste à une réduction progressive de la capacité vitale, à l'accroissement du volume résiduel (VR) et la maladie peut également entraîner une réduction de la diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (TLCO), corrélée aux paramètres de fonction respiratoire [20].

La réversibilité de l'obstruction bronchique mise en évidence par les tests de bronchodilatation sont positifs chez 40 à 70% des patients adultes, aussi bien aux  $\beta_2$ -mimétiques qu'au bromure d'ipratropium [21]. Chez un même sujet, la réponse aux bronchodilatateurs est toutefois variable dans le temps et reste inférieure à celle des asthmatiques.

L'étude des gaz du sang artériel, au repos, retrouve dans les cas sévères, une hypoxémie associée ou non à une hypercapnie. L'hypoxémie de repos est en rapport avec des inadéquations de ventilation-perfusion et ne semble pas liée à une anomalie de diffusion [22].

L'hypercapnie marque un tournant dans la maladie en termes de morbi-mortalité et une valeur supérieure à 50 mmHg est un critère classiquement retenu pour l'inscription sur liste de greffe, bien qu'il n'existe pas de consensus sur ce point [23].

## **B. Exploration Fonctionnelle à l'effort**

### 1. Méthodes d'analyse de la limitation à l'exercice

Parmi les méthodes d'évaluation de la tolérance à l'effort, l'épreuve fonctionnelle d'exercice (EFX) avec mesure des échanges gazeux est l'examen de référence. C'est une exploration dynamique et intégrée des grandes fonctions vitales, notamment cardiovasculaires, pulmonaires et musculaires dans des conditions où l'organisme doit faire appel à ses réserves. C'est le seul examen qui analyse les mécanismes impliqués dans la limitation qu'ils soient d'ordre cardio-circulatoires, pulmonaires ou musculaires périphériques. La fiabilité et la reproductibilité de cet examen ont été bien démontrées chez les patients adultes atteints de mucoviscidose. Cette technique reste cependant sous-utilisée [24] dans le suivi de cette affection.

Le test de marche de 6 minutes est un test de terrain validé chez le patient atteint de mucoviscidose. Il est reproductible et la distance parcourue en 6 minutes est bien corrélée à la puissance obtenue au cours d'une EFX [25]. Chez l'adulte en attente de transplantation, une distance inférieure à 400 mètres en 6 minutes constituerait un indice prédictif de mortalité

incitant à l'inscription sur liste d'attente de transplantation [26]. La saturation transcutanée en  $O_2$  au repos ne permet pas de prédire une désaturation au test de marche.

D'autres méthodes d'évaluation de la capacité à l'exercice sont disponibles, comme le test en navette ou shuttle test par exemple, mais ne seront pas développées dans cette étude.

L'intolérance à l'exercice peut être liée à différents mécanismes chez les patients atteints de mucoviscidose, et de nombreuses anomalies peuvent être retrouvées lors de la réalisation d'EFX.

## 2. Limitation d'origine respiratoire

La limitation à l'exercice peut être d'origine respiratoire, liée par exemple à des anomalies de la réponse ventilatoire ou de l'hématose.

### **a) Réponse ventilatoire à l'exercice**

L'hyperventilation à l'effort est décrite depuis longtemps [27]. Ses causes sont multiples, comme par exemple l'élévation de l'espace mort ( $V_D/V_T$ ), et l'aggravation des inadéquations de ventilation-perfusion observés au cours de l'effort [28]. Celle-ci permet de maintenir une ventilation alvéolaire suffisante. Dans l'étude de Pianosi *et al*, l'hyperventilation se faisait principalement par effet fréquence sans élévation du  $V_T$ , et était aggravée par une modification de la sensibilité des chémorécepteurs à la  $PaCO_2$  [29].

La polypnée va elle-même participer à l'élévation de l'espace mort  $V_D/V_T$ . Elle génère en effet une élévation du  $V_D$  par ventilation des voies aériennes ne participant pas aux échanges gazeux (phénomène aggravé de façon non significative par la dilatation des bronches observées dans la mucoviscidose), alors que le  $V_T$ , lui, reste constant [30].

Ce phénomène est associé à une dysfonction des muscles respiratoires. En effet, le trappage qui résulte de l'augmentation de l'espace mort (aggravé par la distension de base retrouvée chez les patients mucoviscidoses), va modifier la conformation du diaphragme et des muscles respiratoires accessoires, induisant une majoration du coût en oxygène nécessaire à la ventilation [31]. On observe alors une réduction de la force des muscles respiratoires comme dans l'étude de Pradal *et al* [32]. Dans cette étude, la diminution de la force diaphragmatique est liée à la sévérité de la maladie, et est aussi impliquée dans la survenue d'une dyspnée d'exercice [33].

Avec l'évolution de la maladie l'hyperventilation compensatrice devient insuffisante. L'effet conjugué de la dégradation de la fonction pulmonaire associée à une diminution de la ventilation maximale théorique et à l'épuisement précoce des réserves ventilatoires, ainsi qu'à l'élévation de l'espace mort et à la dysfonction des muscles respiratoire, est responsable d'une hypoventilation alvéolaire avec hypoxémie et hypercapnie à l'effort [27] qui marque un tournant majeur de la maladie.



## **b) Hématose**

---

En ce qui concerne les échanges gazeux à l'exercice, les anomalies principalement retrouvées sont l'hypoxémie [34] seule ou associée à une hypercapnie d'effort [35][36].

L'hypoxémie d'effort est d'origine multifactorielle et peut être retrouvée dans tous les stades de sévérité de la maladie [37]. Dans les formes légères à modérées, elle est principalement liée aux inadéquations de ventilation-perfusion. Dans les formes plus sévères, l'hypoxémie peut être aussi liée à d'autres mécanismes tels que l'hypoventilation alvéolaire ou un shunt pulmonaire [37]. Il est important de noter que l'hypoxémie d'effort est mal corrélée à la saturation de repos [38] et pourrait directement limiter l'exercice comme le montre l'étude de McKone *et al* [39]. L'adjonction d'oxygène permettrait alors de corriger en partie la limitation à l'exercice [40][41], soit par une meilleure oxygénation périphérique, soit en diminuant la sensation de dyspnée.

Le gradient alvéolo-artériel en oxygène  $P(A-a)O_2$  est un marqueur complet des perturbations des échanges gazeux, car il intègre la  $PaO_2$  et la  $PaCO_2$  dans son calcul. Il est le témoin des inadéquations de ventilation/perfusion, d'un éventuel shunt droit-gauche ou d'anomalies de la diffusion. Il est anormalement élevé à l'exercice dans la mucoviscidose [42].

A noter que la recherche d'anomalies des échanges gazeux à l'effort nécessite la réalisation de gaz du sang artériels ou artérialisés. En effet, la saturation transcutanée en oxygène par oxymétrie pulsée n'est pas un marqueur fiable de l'hypoxémie d'exercice chez les patients atteints de mucoviscidose [43] et la mesure transcutanée de la  $PtcCO_2$  à l'exercice ne corrèle que faiblement chez ces patients, à la  $PaCO_2$  au pic [44]. La technique de réalisation des gaz du sang au cours de l'EFX s'est largement simplifiée notamment par la

réalisation de gaz capillaires artérialisés. D'autre part, la réalisation d'un gaz du sang permet le calcul précis de l'espace mort ( $V_D/V_T = (PaCO_2 - P_ECO_2)/PaCO_2 - V_D/V_T$  machine où  $P_ECO_2$  représente la pression partielle moyenne expirée en  $CO_2$ ), indispensable à l'analyse des inadéquations de ventilation-perfusion.

### 3. Limitation d'origine extra-respiratoire

Les autres mécanismes de la limitation à l'exercice chez les patients atteints de mucoviscidose, ne sont pas d'ordre ventilatoire.

#### a) Réponse cardio-circulatoire

---

La réponse cardio-circulatoire semble faiblement impliquée dans l'intolérance à l'exercice [45]. A noter tout de même, d'une part, le rôle potentiel de l'HTP possiblement impliquée dans l'hyperventilation d'exercice par modification des rapports de ventilation/perfusion, et d'autre part, la prévalence non négligeable de troubles du rythme cardiaque durant l'exercice [46].

#### b) Utilisation périphérique de l'oxygène

---

L'extraction périphérique de l'oxygène semble altérée dans la mucoviscidose, comme en témoigne l'étude de Oelberg *et al*, où est mise en évidence une faible différence artérioveineuse en oxygène chez les patients, et ce, sans amélioration après transplantation pulmonaire, donc indépendamment de la fonction ventilatoire [47].

### **c) Limitation d'origine musculaire périphérique**

---

Depuis longtemps, une origine musculaire périphérique a été démontrée dans la limitation de la capacité aérobie chez les patients mucoviscidoses [48][34][49]. Celle-ci semble en effet jouer un rôle important : jusqu'à 75% des arrêts d'EFX sont en rapport avec un épuisement des membres inférieurs dans l'étude de Moorcroft *et al* [50]. De même, l'élévation de la lactacidémie à l'effort de façon plus précoce, et pour des efforts moindres que chez les sujets sains [51], est le témoin de l'élévation du métabolisme anaérobie musculaire. Elle indique que le pic de l'exercice n'est pas toujours limité par la ventilation, mais plutôt par des facteurs non pulmonaires conduisant à la fatigue musculaire périphérique. A noter que dans les formes les plus sévères de mucoviscidose, l'absence d'élévation des lactates à l'effort témoigne cette fois, de la prédominance d'une limitation respiratoire à l'effort [50], la mortalité chez ces patients étant principalement liée à une insuffisance respiratoire terminale.

Les patients atteints de mucoviscidose présentent souvent un état nutritionnel altéré [52] et il existe un impact du statut nutritionnel chez l'enfant sur la capacité à l'exercice [53]. L'hypothèse principale évoquée est une réduction de la masse musculaire globale. Chez l'adulte, la diminution de la masse maigre mesurée par impédancemétrie est corrélée à la diminution des paramètres fonctionnels de repos et d'exercice. L'utilisation de GH (hormone de croissance) proposée à des enfants pré-pubères atteints de mucoviscidose permettait une augmentation de taille, poids et masse maigre associée à une amélioration de leur capacité à l'exercice [54].

D'autre part, l'hypothèse d'une dysfonction musculaire intrinsèque, indépendamment de l'atrophie musculaire observée, est soulevée. L'étude de Salvadurai *et al* 2003 montre une

diminution de la capacité anaérobie et de la force musculaire chez des patientes physiquement entraînées avec un statut nutritionnel excellent en comparaison avec des témoins moins entraînés appariés pour le poids [55]. De même, dans l'étude de Moser *et al*, on observe une diminution de la capacité anaérobie persistante malgré normalisation par la masse maigre et le diamètre musculaire obtenu par IRM [56]. Les hypothèses physiopathologiques avancées évoquent une atrophie des fibres musculaires de type 2 [57], une diminution de la synthèse d'ATP de ces fibres [58] et une altération du métabolisme oxydatif mitochondrial [59].

#### 4. Bénéfice de l'exercice au cours de la mucoviscidose

Il est bien établi que l'activité physique et le maintien de l'exercice améliore la capacité aérobie, la survie et la qualité de vie chez les patients atteints de mucoviscidose [7]. Celle-ci permet sur le plan respiratoire l'amélioration de la clairance mucociliaire, l'amélioration de la force des muscles respiratoires, la diminution de la dyspnée et limite le déclin de la fonction respiratoire [60][61]. Sur le plan extra-respiratoire l'exercice encadré dans le cadre de réhabilitation est corrélé à une augmentation de la capillarisation musculaire et de la densité mitochondriale [62] et à une diminution de la lactatémie à l'effort.

La réalisation d'un exercice implique la capacité du système cardio-pulmonaire à délivrer de l'oxygène en quantité suffisante aux muscles qui devront l'extraire et l'utiliser pour leur métabolisme aérobie. Dans la mucoviscidose, ce processus peut être altéré à toutes les étapes et il existe une limitation à l'effort. Les paramètres fonctionnels de repos seuls sont insuffisants pour expliquer cette limitation. D'autre part, on retrouve dans la littérature des données contradictoires concernant les raisons principales et les mécanismes précis de l'intolérance à l'exercice chez ces patients. Ce travail se propose donc d'analyser, au moyen de l'EFX avec analyse des gaz du sang à l'effort, les déterminants de la limitation à l'exercice au sein d'une cohorte de 102 patients adultes atteints de mucoviscidose. Le bénéfice attendu, est la mise en évidence de profils de réponse à l'exercice, permettant ainsi une meilleure adaptation de la prise en charge globale des patients notamment en réhabilitation respiratoire.

## **PATIENTS & METHODES**

Nous avons étudié une population de 102 patients adultes atteints de mucoviscidose ayant bénéficié d'un bilan fonctionnel comprenant une EFX avec étude des gaz du sang à l'effort. Ces patients provenaient de 4 centres français : Lille (74 patients), Rouen (15 patients), Dijon (5 patients) et Grenoble (7 patients).

Il s'agit d'une analyse rétrospective s'inscrivant sur une durée de 18 ans, de 1993 à 2011. Les patients inclus étaient adressés lors du diagnostic de leur pathologie, ou de façon systématique au cours de leur suivi (bilan annuel de la maladie avec état clinique stable).

De façon rétrospective, ont été recueillies : des données cliniques et générales, biologiques, fonctionnelles de repos et fonctionnelles d'exercice. Le critère d'inclusion des patients était la réalisation d'une EFX avec étude des gaz du sang au pic de l'effort.

#### **a) Données cliniques et générales**

---

Le diagnostic de la mucoviscidose était obtenu par réalisation d'un test de la sueur avec dosage du chlore sudoral  $> 60$  mmol/L et par une étude génétique du gène CFTR.

Les pathologies habituellement associées à la mucoviscidose étaient recherchées systématiquement : insuffisance pancréatique endocrine et exocrine, polypose naso-sinusienne ou sinusite chronique et aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA).

Le statut nutritionnel des patients était évalué par la taille, le poids et l'indice de masse corporel (IMC,  $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Pour le centre lillois, une évaluation par un nutritionniste était proposée lors du bilan annuel. Il comprenait : une enquête alimentaire, la réalisation d'une impédancemétrie, d'un test de la force musculaire par Handgrip, la mesure du pli tricipital et de la circonférence brachiale.

La notion de colonisation bronchique était mise en évidence par réalisation d'un examen cyto-bactériologique des expectorations (ECBC) après séance de kinésithérapie ou non, lors du bilan annuel. Était notifiée la présence de certaines bactéries, notamment *Pseudomonas aeruginosa* (PA, mucoïde ou non mucoïde), *Staphylococcus aureus* sensible ou résistant à la pénicilline (SAMS et SARM), *Haemophilus influenzae* (HI), *Burkholderia cepacia* ou encore de mycobactérie telle que *Mycobacterium abscessus*.

Le traitement complet du patient était répertorié le jour de la réalisation de l'EFX ainsi que la présence d'une oxygénothérapie (d'effort ou de repos) ou d'une ventilation non invasive.

#### **b) Bilan biologique**

---

Un bilan biologique sérique complet était réalisé et comprenait notamment : hémoglobémie (g/dl), taux de leucocytes (/mm<sup>3</sup> dont polynucléaire neutrophile /mm<sup>3</sup>), CRP (mg/L marqueur de l'inflammation), ainsi que l'albuminémie (g/L), la pré-albuminémie (g/L) et la créatininémie (mg/dl), en tant que marqueurs du statut nutritionnel.

#### **c) EFR**

---

Une étude de la fonction respiratoire de repos était effectuée avec mesure des débits expiratoires, des volumes pulmonaires en pléthysmographie (pléthysmographe Jaeger-Masterlab®, Stuttgart, Allemagne) et du transfert du monoxyde de carbone en apnée. La DLCO mesurée était corrigée par la valeur de l'hémoglobine. Les données étaient exprimées en valeur absolue et en pourcentage de la théorique. Les valeurs de références étaient celles de l'Official Statement of the European Respiratory Society [63][64][65].



Pour notre étude, les patients étaient secondairement répartis en trois groupes en fonction de leur VEMS :

- **Groupe 1** : VEMS < 50% (48 patients)
- **Groupe 2** : VEMS compris entre 50 et 80% (22 patients)
- **Groupe 3** : VEMS > 80% (32 patients)

#### d) **EFX**

---

L'EFX était pratiquée sur bicyclette (cycloergomètre de marque Ergoline 800® Sensormedics, Yorba Linda, États- Unis) avec monitoring continu des volumes expirés à la bouche (ventilation minute  $V_E$  par pneumotachographe et analyse des gaz expirés (oxygène  $VO_2$  et dioxyde de carbone  $VCO_2$ , logiciel Exp'Air® Medisoft I CDS® Medical Graphics, logiciel Breeze®). Un monitoring de la saturation artérielle en oxygène et de l'électrocardiogramme (ECG) de 12 dérivations était réalisé. La température ambiante et les pressions barométriques et hygrométriques étaient relevées. Une calibration du pneumotachographe était effectuée par une seringue de deux litres à débit lent puis rapide. Une vérification de la calibration de l'analyseur  $O_2/CO_2$  était réalisée à partir d'un gaz étalon comprenant 12 % d' $O_2$  (incertitude de 0,01 %) et 5 % de  $CO_2$  (incertitude de 0,012 %). La mesure de la gazométrie artérielle (par gaz du sang artériel ou capillaire) et de la lactatémie était effectuée au repos, au seuil ventilatoire et au pic de l'exercice par un analyseur de gaz du sang (ABL 520 Radiometer®, Copenhague, Danemark). L'hypoxémie de repos était définie selon les critères suivants :  $PaO_2 < 104 - 0,27 \times \text{âge} \pm 12$  mmHg. L'hypercapnie de repos était définie par  $PaCO_2 > 42$  mmHg.

L'EFX était triangulaire selon un protocole standardisé [66] avec une période d'échauffement à 20W de trois minutes suivie d'un exercice incrémental réalisé selon un protocole en rampe de 10W/min, poursuivi jusqu'à épuisement. Les valeurs de référence pour les paramètres maximaux de l'EFX utilisés pour l'interprétation sont issues des recommandations de l'American Thoracic Society [67]. Une  $VO_2$  au pic était considérée normale si elle était supérieure à 84% de la théorique. Le seuil ventilatoire (SV) était déterminé d'une part par la méthode des équivalents respiratoires dont le principe était de déterminer le niveau de  $VO_2$  pour lequel l'équivalent respiratoire en oxygène ( $V_E/VO_2$ ) atteint son minimum avant d'augmenter alors que l'équivalent respiratoire en  $CO_2$  ( $V_E/VCO_2$ ) diminue ou reste constant et, par ailleurs par l'identification du niveau de  $VO_2$  à partir duquel les pentes de  $V_E$  et de  $VCO_2$  deviennent plus élevées que celle du  $VO_2$ .

Le pouls d'oxygène ( $VO_2/FC$ ) était calculé en divisant la  $VO_2$  (L/min) par la fréquence cardiaque lui correspondant. Une valeur du rapport  $VO_2/FC$  inférieure à 70% était considérée comme anormale.

Le gradient alvéolo-artériel en  $O_2$  ( $P(A-a)O_2$ ) était calculé à partir de l'équation :

$P(A-a)O_2 = PAO_2 - PaO_2 = FiO_2 \times (PB - 47) - PACO_2/R + FiO_2 \times (1-R) \times PACO_2/R - PaO_2$ , où  $FiO_2$  était la fraction inspirée en  $O_2$ ,  $PB$  la pression barométrique,  $PACO_2$  la pression partielle alvéolaire en  $CO_2$  considérée équivalente à la  $PaCO_2$ ,  $R$  le quotient respiratoire égal à 0,8 au repos.

La demande ventilatoire attendue au seuil était calculée selon la formule :  $V_E = 5 + 21,8 \times VO_2$  seuil. La réserve ventilatoire (RV) était calculée selon la formule :  $RV = (VMM - V_E \text{ pic}) / VMM$ ,  $VMM$  étant la ventilation minute maximale théorique ( $VMM = VEMS \times 40$ ) et  $V_E \text{ pic}$  la ventilation minute au pic. Le rapport volume mort sur volume courant ( $V_D/V_T$ ) était

calculé selon l'équation de Bohr corrigée en fonction de l'espace mort instrumental surajouté :  $V_D/V_T = (PaCO_2 - P_{E}CO_2)/PaCO_2 - V_{D \text{ machine}}/V_T$ , où  $P_{E}CO_2$  représentait la pression partielle moyenne expirée en  $CO_2$ .

Une distension dynamique était recherchée par réalisation de courbes débit/volume durant l'exercice.

Pour l'interprétation de l'EFX, les critères de maximalité ne se limitaient pas à l'obtention d'un plateau de  $VO_2$  ou de la fréquence cardiaque maximale théorique, mais incluaient des notions cliniques, ventilatoires (RV, importance de l'hyperventilation) et métaboliques (acidose, lactatémie).

#### **e) Analyse statistique**

---

Les variables continues étaient reportées en moyenne  $\pm DS$ , la distribution de la population étant normale. Les variables qualitatives étaient données en fréquence et pourcentage. Le test One-way ANOVA était utilisé pour différencier les populations en fonction de leur VEMS. L'analyse post hoc était utilisée au moyen d'un test de Bonferroni. Les corrélations entre les différents déterminants et  $VO_2$  pic étaient estimées par le coefficient de corrélation de Pearson. Les variables significatives présentant un  $p < 0,2$  étaient introduites dans une analyse de régression linéaire pas à pas. La valeur prédictive de chaque modèle était déterminée par le  $r^2$ . Une différence significative était considérée pour  $p \leq 0,05$ .

## **RESULTATS**

## **A. Caractéristiques cliniques et fonctionnelles de repos**

L'âge moyen des patients était de  $28 \pm 11$  ans avec 52% d'hommes (Tableau I). La durée d'évolution de la maladie était de  $16 \pm 10$  ans et l'IMC moyen de  $20 \pm 3$  kg/m<sup>2</sup>. La mutation  $\Delta F 508$  homozygote était présente dans 40% des cas.

Les épreuves fonctionnelles de repos mettaient en évidence un VEMS moyen de  $2.1 \pm 1.1$  litres soit  $60 \pm 28\%$  de la théorique et une capacité vitale forcée moyenne (CVF) de  $3,1 \pm 1,2$  litres soit  $75 \pm 24\%$  de la théorique. La cohorte était secondairement divisée en 3 sous-groupes de patients, en fonction de leur VEMS, groupe 1 VEMS < 50% (48 patients), groupe 2, VEMS entre 50 et 80% (22 patients) et groupe 3, VEMS > 80% (32 patients).

Dans cette étude, la présence de la mutation  $\Delta F508$  à l'état homozygote, l'association à une insuffisance pancréatique exocrine, la colonisation bronchique à *Pseudomonas aeruginosa*, l'ancienneté de la pathologie, l'existence d'un syndrome inflammatoire biologique ou l'IMC faible étaient significativement plus fréquents chez les patients du groupe 1 et 2 (p respectivement <0,0001, 0,02, 0,04, 0,0003, 0,001 et 0,001 cf Annexe).

**Tableau I****Caractéristiques générales**

Sexe Masculin <sup>a</sup>	53/102 (52%)
Age lors de l'EFX, années <sup>b</sup>	28 ±11
Durée évolution de la maladie, années <sup>b</sup>	16 ±10
ΔF508 homozygote <sup>a</sup>	31/79 (40%)
Tabagisme (dont sévère) <sup>a</sup>	10/92 (10%)
Oxygénothérapie (dont déambulation) <sup>a</sup>	11/95 (11%)
VEMS, Litre <sup>b</sup>	2,1 ±1,1
ABPA <sup>a</sup>	33/95 (35%)
Insuffisance pancréatique exocrine <sup>a</sup>	78/102 (76%)
Diabète <sup>a</sup>	21/102 (21%)
Polypose nasale <sup>a</sup>	25/94 (27%)
Sinusite chronique <sup>a</sup>	28/83 (34%)
IMC, kg/m <sup>2</sup> <sup>b</sup>	20 ±3
Masse maigre, kg <sup>b</sup>	48 ±9
Handgrip moyen (bras droit et gauche), kg <sup>b</sup>	37 ±11
Pli tricipital, cm <sup>b</sup>	13 ±6
Pseudomonas aeruginosa <sup>a</sup>	63/99 (63%)
Staphylocoque aureus MS <sup>a</sup>	36/99 (36%)
Mycobacterium abscessus <sup>a</sup>	4/99 (4%)
Leucocytes, 10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> <sup>b</sup>	10000 ±4000
Polynucléaire neutrophiles, 10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> <sup>b</sup>	6000 ±3000
CRP, mg/L <sup>b</sup>	15 ±30
Albuminémie, g/L <sup>b</sup>	42 ±4

**Tableau I :** Caractéristiques générales des 102 patients. <sup>a</sup> Les résultats sont exprimés en nombre de patients/nombre total analysable avec le pourcentage entre parenthèse. <sup>b</sup> Les résultats sont exprimés en moyenne ±DS.

3 anomalies fonctionnelles de repos étaient principalement retrouvées (Tableau II) :

- Syndrome obstructif (rapport VEMS/CVF moyen :  $65 \pm 15\%$ ).

- Distension pulmonaire portant principalement sur le volume résiduel (VR  $176 \pm 65\%$  et capacité pulmonaire totale (CPT)  $105 \pm 14\%$ )

- Altération du transfert du CO ( $68 \pm 18\%$  de la théorique)

Comme attendu, on observait des valeurs plus basses de CVF et de DLCO, ainsi que des valeurs plus élevées de VR chez les patients du groupe 1 et 2 par rapport à ceux du groupe 3.

En ce qui concerne les échanges gazeux au repos, 59 patients (58%) présentaient une hypoxémie. 12 patients (11%) présentaient une hypercapnie de repos. Le gradient alvéolo-artériel en oxygène de repos moyen était élevé  $29 \pm 13$  mmHg. L'altération du VEMS était corrélée à la diminution de la  $\text{PaO}_2$  et de la saturation en oxygène ( $r$  respectivement 0,71,  $p < 0,0001$  et 0,43,  $p < 0,0001$ ), à l'élévation du gradient alvéolo-artériel en oxygène ( $r = -0,70$ ,  $p < 0,0001$ ), mais pas à l'élévation de la capnie.

**Tableau II**

		<b>Groupe 1</b>	<b>Groupe 2</b>	<b>Groupe 3</b>
VEMS, %	Tous	<50	50-80	>80
VEMS <sup>a</sup>	60 ±28	35 ±9 <sup>§</sup>	63 ±9 <sup>†</sup>	95 ±10 <sup>#</sup>
CVF <sup>a</sup>	75 ±24	56 ±14 <sup>§</sup>	79 ±10 <sup>†</sup>	103 ±12 <sup>#</sup>
VEMS/CVF	65 ±15	54 ±11 <sup>§</sup>	69 ±9 <sup>†</sup>	79 ±8 <sup>#</sup>
VR <sup>a</sup>	176 ±65	220 ±50 <sup>§</sup>	156 ±48 <sup>†</sup>	113 ±48 <sup>#</sup>
CPT <sup>a</sup>	105 ±14	104 ±12	103 ±17	107 ±16
DLCO <sup>a</sup>	68 ±18	56 ±13 <sup>§</sup>	72 ±12 <sup>†</sup>	84 ±14 <sup>#</sup>
DLCO/VA <sup>a</sup>	91 ±21	90 ±22	96 ±11	87 ±25
pH	7,43 ±0,02	7,43 ±0,03	7,43 ±0,03	7,42 ±0,02
PaO <sub>2</sub> , mmHg	80 ±14	71 ±10 <sup>§</sup>	82 ±9 <sup>†</sup>	91 ±13 <sup>#</sup>
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	38 ±4	38 ±5	37 ±5	37 ±3
SaO <sub>2</sub> , %	94 ±2	93 ±3 <sup>§</sup>	95 ±2 <sup>†</sup>	96 ±2
P(A-a)O <sub>2</sub> , mmHg	29 ±13	38 ±8 <sup>§</sup>	26 ±10 <sup>†</sup>	17 ±13 <sup>#</sup>

**Tableau II : Epreuves fonctionnelles respiratoires de repos chez 102 patients atteints de mucoviscidose, classées selon leurs VEMS.** <sup>a</sup> Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs théoriques ±DS. <sup>§</sup> correspond à p<0,0001 entre les données du groupe 1 et du groupe 2, <sup>†</sup> correspond à p<0,0001 entre les données du groupe 2 et du groupe 3, <sup>#</sup> correspond à p<0,0001 entre les données du groupe 1 et du groupe 3.

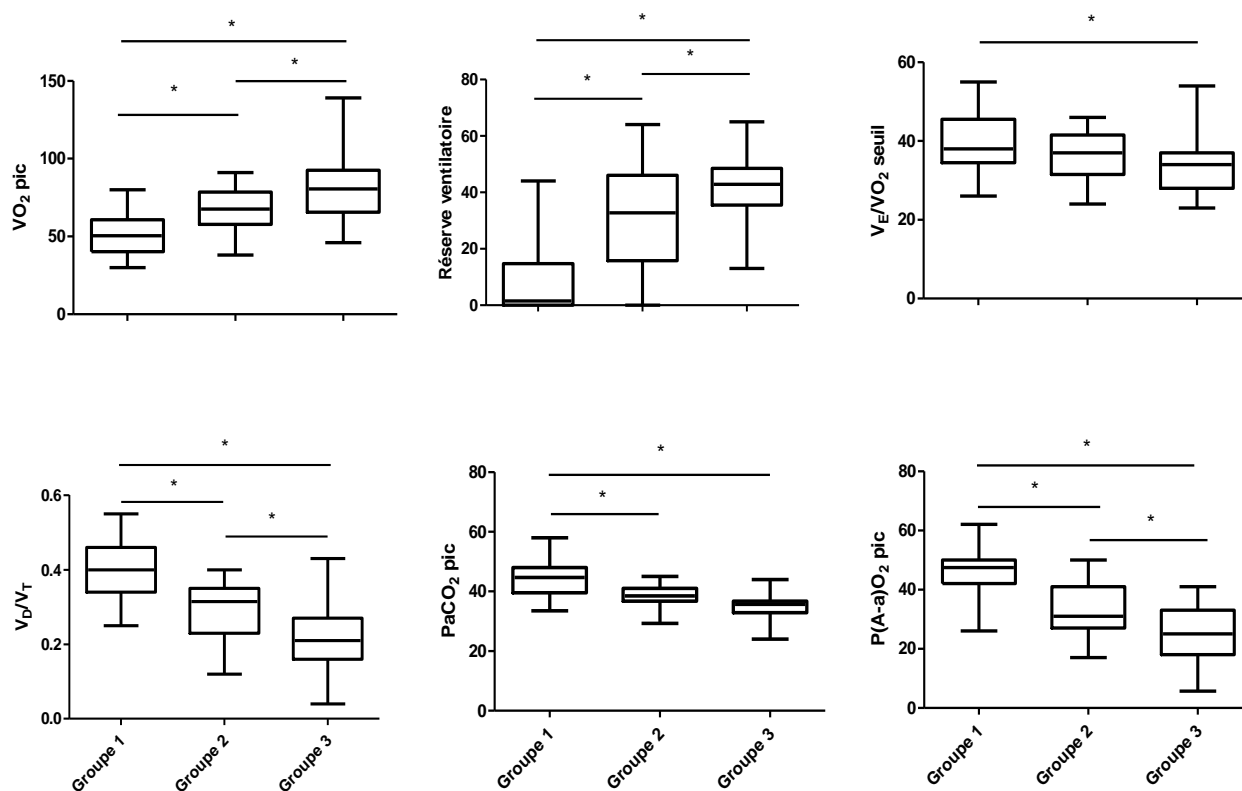


## **B. Réponse à l'exercice**

Toutes les EFX réalisées étaient interprétables (Tableau III). La pente de  $VO_2$  pic/Watt était de  $10,2 \pm 2,3$  mL $O_2$ /Watt. Les EFX réalisées étaient toutes considérées comme maximales selon les critères de maximalité cliniques et/ou fonctionnels définis dans les méthodes. En fin d'exercice, le score de Borg appliqué à la dyspnée et à l'épuisement des membres inférieurs était rempli par le patient. 17% des arrêts étaient rapportés à un épuisement musculaire périphérique, 21% à cause de la dyspnée, 62% mixte ou d'épuisement général.

Une limitation de la capacité aérobie était retrouvée dans 85% des cas. La  $VO_2$  au pic de l'effort était en moyenne de  $25 \pm 9$  ml/kg soit  $65 \pm 21\%$  de la théorique. La  $VO_2$  pic était significativement plus faible dans le groupe 1 par rapport au groupe 2 et dans le groupe 2 par rapport au groupe 3 (Figure 1). La charge moyenne développée était de  $108 \pm 48$  Watts soit  $66 \pm 21\%$  de la théorique. Le rapport puissance au seuil ventilatoire sur puissance au pic était identique dans les trois groupes.

**Figure 1**



**Figure 1 :** VO<sub>2</sub> pic, Réserve ventilatoire, V<sub>E</sub>/VO<sub>2</sub> SV, V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> pic, PaCO<sub>2</sub> pic et P(A-a)O<sub>2</sub> pic chez 102 patients atteints de mucoviscidose séparés en fonction de leurs VEMS (groupe 1 VEMS < 50% (48 patients), groupe 2, VEMS entre 50 et 80% (22 patients) et groupe 3, VEMS > 80% (32 patients)). VO<sub>2</sub> pic est présenté en pourcentage de la théorique, PaCO<sub>2</sub> au pic et P(A-a)O<sub>2</sub> pic en mmHg. \* correspond à p<0,05.

**Tableau III**

	Groupe 1		Groupe 2	Groupe 3
VEMS	Tous	<50	50-80	>80
Charge pic, Watt	108	84 ±28 <sup>§§§</sup>	106 ±34 <sup>†††</sup>	146 ±56 <sup>###</sup>
Charge pic <sup>a</sup>	66	57 ±17 <sup>§§§</sup>	69 ±19 <sup>†††</sup>	78 ±21 <sup>###</sup>
VO <sub>2</sub> pic, ml/kg	25 ±9	20 ±5 <sup>§§§</sup>	27 ±8 <sup>†††</sup>	32 ±9 <sup>###</sup>
VO <sub>2</sub> pic <sup>a</sup>	65	39 ±16 <sup>§§§</sup>	67 ±18 <sup>†††</sup>	85 ±23 <sup>###</sup>
V <sub>E</sub> pic, Litre	58	44 ±11 <sup>§§§</sup>	60 ±19 <sup>†††</sup>	78 ±20 <sup>###</sup>
V <sub>E</sub> /VO <sub>2</sub> SV	37 ±7	39 ±7	37 ±6	33 ±7 <sup>##</sup>
V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> SV	36 ±7	39 ±7	35 ±6	32 ±5 <sup>##</sup>
Fréquence respiratoire pic, min <sup>-1</sup>	41 ±9	43 ±9	40 ±8	39 ±8 <sup>#</sup>
V <sub>T</sub> /CVF pic, %	48	47 ±13	47 ±7	49 ±9
Puissance SV/Puissance au pic	59 ±9	61 ±10	60 ±9	57 ±8
Reserve ventilatoire pic, %	24	8 ±11 <sup>§§§</sup>	32 ±18 <sup>†††</sup>	41 ±13 <sup>###</sup>
V <sub>D</sub> /V <sub>T</sub> pic	0.32	0,39 ±0,07 <sup>§§§</sup>	0,29 ±0,07 <sup>†††</sup>	0,22 ±0,1 <sup>###</sup>
pH pic	7,34	7,34 ±0,04	7,36 ±0,04	7,34 ±0,04
PaO <sub>2</sub> pic, mmHg	76	63 ±10 <sup>§§§</sup>	83 ±10 <sup>†††</sup>	93 ±11 <sup>###</sup>
DeltaPO <sub>2</sub> /DeltaVO <sub>2</sub>	-4 ±12	-11 ±11 <sup>§§§</sup>	2 ±13	1 ±9 <sup>###</sup>
SaO <sub>2</sub> pic, %	92 ±5	88 ±5 <sup>§§§</sup>	94 ±2	95 ±2 <sup>###</sup>
PaCO <sub>2</sub> pic, mmHg	40 ±7	44 ±6 <sup>§§§</sup>	38 ±4 <sup>†††</sup>	35 ±4 <sup>###</sup>
P(A-a)O <sub>2</sub> pic, mmHg	37	46 ±8 <sup>§§§</sup>	33 ±9 <sup>†††</sup>	25 ±10 <sup>###</sup>
DeltaP(A-a)O <sub>2</sub> /DVO <sub>2</sub>	9 ±10	13 ±7 <sup>§§</sup>	7 ±6	6 ±5 <sup>##</sup>
Lactates pic, mmol/L	7 ±2,6	6 ±2 <sup>§§§</sup>	7 ±2 <sup>†††</sup>	8 ±3 <sup>###</sup>
FMT pic <sup>a</sup>	82	79 ±8 <sup>§§§</sup>	86 ±8	85 ±10 <sup>###</sup>
VO <sub>2</sub> FC pic <sup>a</sup>	79	67 ±16 <sup>§§§</sup>	79 ±17 <sup>†††</sup>	97 ±21 <sup>###</sup>

**Tableau III :** Epreuves fonctionnelles d'exercice chez 102 patients atteints de mucoviscidose, classées selon leurs VEMS. <sup>a</sup> Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs théoriques ±DS. §, §§, §§§ correspondent respectivement à p<0,01, p<0,001 et p<0,0001 entre les données du groupe 1 et du groupe 2, †, ††, ††† correspondent respectivement à p<0,01, p<0,001 et p<0,0001 entre les données du groupe 2 et du groupe 3, #, ##, ### correspondent respectivement à p<0,01, p<0,001 et p<0,0001 entre les données du groupe 1 et du groupe 3.

L'analyse de la réponse ventilatoire ( $V_E$  pic, fréquence respiratoire pic,  $V_T/CVF$  pic,  $V_E/VO_2$  SV et  $V_E/VCO_2$  SV) mettait en évidence des différences en fonction des groupes de patients. Comme attendu, on observait une diminution de la valeur absolue de la ventilation minute au pic de l'effort chez les patients les plus sévères (groupe 3). Une hyperventilation d'exercice associée à un épuisement des réserves ventilatoires (RV) n'était retrouvée que dans les groupes 1 et 2. Cette hyperventilation se faisait le plus souvent par élévation simultanée de la fréquence respiratoire et du volume courant, moins fréquemment par polypnée isolée. Un mode ventilatoire en fréquence était plus fréquent dans le groupe 1. Une élévation significative des équivalents en  $O_2$  et en  $CO_2$  au seuil ventilatoire était retrouvée dans les groupes 1 et 2.

L'étude des échanges gazeux, au SV et au pic de l'exercice mettait en évidence de nombreuses anomalies dans notre population. La  $PaO_2$  au pic et au seuil étaient significativement diminuées dans les groupes 1 et 2 par rapport au groupe 3. Seul le groupe 1 présentait une hypoxémie d'effort. On constatait des résultats identiques concernant la saturation transcutanée en  $O_2$ . Sur les 55 patients présentant une hypoxémie d'effort, la majorité (32/55) développait une hypercapnie associée. Seul le groupe 1 développait une hypercapnie d'effort. Le gradient alvéolo-artériel au pic de l'effort était anormal dans l'ensemble de notre population et s'aggravait significativement avec le déclin du VEMS.

L'espace mort au pic,  $V_D/V_T$  pic, était fortement corrélé au VEMS ( $r=-0,74$ ,  $p<0,0001$ ). L'incapacité à diminuer l'espace mort à l'exercice (représenté par  $\Delta V_D/V_T$ ), était observée dans le groupe 1 seulement.

53 patients au total ont présenté une lactacidémie  $> 6\text{mmol/l}$  au pic, ce qui témoigne de l'intensité de l'effort développé en moyenne. Dans le groupe 1, on observe une élévation significativement plus faible de la lactatémie, entre le pic et le début de l'exercice, que dans les groupes 2 et 3 ( $p=0,0025$ ).

La réponse cardio-circulatoire était normale dans les groupes 2 et 3 mais pas dans le groupe 1. On observait en effet dans ce groupe une diminution significative de la fréquence maximale atteinte au pic de l'effort en comparaison avec les deux autres groupes et des valeurs anormales du rapport  $\text{VO}_2/\text{FC}$ . 4 patients ont présenté des anomalies ECG (apparition d'un bloc de branche droit ou extrasystole auriculaire) qui n'ont pas conduit à l'arrêt de l'exercice.

Au total, les patients présentant un VEMS normal (groupe 3), ne présentent pas ou peu d'anomalie de leur réponse à l'exercice, contrairement aux patients des groupes 1 et 2 où est mis en évidence une diminution de la capacité aérobie, associée à une hyperventilation, un épuisement des réserves ventilatoires, une altération des échanges gazeux et de la réponse cardio-circulatoire.

### **C. Facteurs pronostiques de $VO_2$ pic**

Nous nous sommes intéressés aux facteurs de repos et d'exercice les mieux corrélés à la  $VO_2$  pic.

#### 1. Données générales et fonctionnelles de repos

Une corrélation significative était retrouvée entre la  $VO_2$  pic et les paramètres suivants (Tableau IV) :

- présence de la mutation  $\Delta F508$  homozygote
- présence d'une oxygénothérapie de repos ou de déambulation ( $p < 0,005$ )
- données nutritionnelles (IMC, données d'impédancemétrie, albuminémie)
- marqueurs sériques de l'inflammation (leucocytes, polynucléaires neutrophiles et CRP)

En revanche, le sexe, l'association aux comorbidités habituellement retrouvées dans la mucoviscidose et la présence de colonisation bactérienne bronchique, tout comme la durée d'évolution de la maladie, n'étaient pas corrélées à  $VO_2$  pic.

Les paramètres fonctionnels de repos les mieux corrélés à la  $VO_2$  pic étaient : le VEMS (exprimé en pourcentage de la théorique, %), la CVF (%), le rapport VEMS/CVF, le VR (%) et la DLCO (%).

**Tableau IV**

	<b>Corrélation (r)</b>	<b>p</b>
Sexe féminin		0,22
Age lors de l'EFX	-0,11	0,29
$\Delta$ F508 homozygote		0,02
Insuffisance pancréatique exocrine		0,31
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		0,36
IMC, kg/m <sup>2</sup>	0,26	0,009
Masse maigre, kilo	0,32	0,03
Pli tricipital	0,10	0,53
Handgrip moyen (bras droit et gauche)	0,01	0,94
Leucocytose, 10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup>	-0,42	0,0003
CRP, mg/L	-0,34	0,006
Albuminémie, g/L	0,34	0,02
VEMS <sup>a</sup>	0,71	<0,0001
CVF <sup>a</sup>	0,69	<0,0001
VEMS/CVF	0,54	<0,0001
VR <sup>a</sup>	-0,63	<0,0001
DLCO <sup>a</sup>	0,56	<0,0001
PaO <sub>2</sub> , mmHg	0,43	<0,0001
P(A-a)O <sub>2</sub> , mmHg	-0,43	<0,0001

**Tableau IV :** Corrélation de variables cliniques, biologiques et fonctionnelles de repos avec VO<sub>2</sub> pic chez 102 patients atteints de mucoviscidose. <sup>a</sup> Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs théoriques.

Parmi les variables présentant une valeur de p inférieure à 0,2 dans l'analyse univariée (Tableau IV), plusieurs sont fortement corrélées, induisant une multicolinéarité dans la régression multivariée. Nous avons sélectionné les paramètres suivants pour une analyse

indépendante : IMC, VEMS (%), CVF (%), DLCO (%) et P(A-a)O<sub>2</sub> (mmHg). En régression multivariée, VEMS (%) était le seul marqueur significativement prédictif de VO<sub>2</sub> pic ( $p < 0,0001$ ). Le facteur de corrélation  $r^2$  résultant indiquait que le VEMS (%) expliquait à lui seul 49% de VO<sub>2</sub> pic. Une analyse stratifiée appliquée par groupe, retrouve pour le VEMS, dans le groupe 1 une valeur de  $r^2$  égal à 41% ( $p = 0,002$ ).

## 2. Paramètres fonctionnels d'exercice

En ce qui concerne l'analyse des paramètres EFX, les paramètres suivants étaient corrélés à la VO<sub>2</sub> pic (tableau V) :

**A - La puissance développée** au cours de l'effort.

**B - La réponse ventilatoire** ( $V_E$  pic,  $V_E/VO_2$  SV et  $V_E/VCO_2$  SV).

L'hyperventilation, même mise en évidence au repos, était significativement associée à une limitation de la capacité aérobie ( $p = 0,0004$ ). L'élévation des équivalents en O<sub>2</sub> et CO<sub>2</sub> au seuil ventilatoire, était elle aussi fortement corrélée à VO<sub>2</sub> pic.

**C - L'épuisement des réserves ventilatoires (RV).**

**D - La précocité de survenue du SV** par rapport à la durée totale de l'effort, et en pourcentage de la VO<sub>2</sub> pic ( $VO_2$  SV/ $VO_2$  pic) ( $r$  respectivement -0,28,  $p = 0,007$  et -0,46,  $p < 0,0001$ ).

**E - L'espace mort ( $V_D/V_T$ ) au pic.**

**F - Les anomalies des échanges gazeux.**



La PaO<sub>2</sub> de repos et au pic, le rapport DeltaPaO<sub>2</sub>/DVO<sub>2</sub>, la PaCO<sub>2</sub> et la lactatémie au pic étaient corrélés à la VO<sub>2</sub> pic (r respectivement 0,43, p <0,0001, 0,54, p <0,0001, 0,33, p=0,001, 0,64, p<0,0001 et 0,59, p<0,0001).

Le gradient alvéolo-artériel en oxygène P(A-a)O<sub>2</sub> était fortement corrélé à VO<sub>2</sub> pic, r respectivement -0,43 au repos et -0,54 au pic, p <0,0001.

### **G - La réponse cardio-circulatoire.**

La fréquence cardiaque maximale (FC max) et le pourcentage de la FMT étaient liés à la VO<sub>2</sub> pic par r=0,43 et 0,40 respectivement (p<0,0001).

Parmi les variables présentant une valeur de p inférieure à 0,2 dans l'analyse univariée (Tableau V), plusieurs sont fortement corrélées, induisant une multicollinéarité dans la régression multivariée. Nous avons sélectionné les paramètres suivants pour une analyse indépendante : V<sub>E</sub>/VO<sub>2</sub> SV, réserve ventilatoire (%), V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> pic, PaO<sub>2</sub> pic, PaCO<sub>2</sub> pic, DeltaP(A-a)O<sub>2</sub>/DVO<sub>2</sub>, fréquence respiratoire au pic, V<sub>T</sub>/CVF pic (%), VO<sub>2</sub> SV/VO<sub>2</sub> pic et la lactatémie au pic. En régression multivariée, les marqueurs significativement prédictifs de VO<sub>2</sub> pic étaient V<sub>E</sub>/VO<sub>2</sub> SV, réserve ventilatoire (%), V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> pic et DeltaP(A-a)O<sub>2</sub>/DVO<sub>2</sub>. Le facteur de corrélation r<sup>2</sup> résultant indiquait que l'absence de réserve ventilatoire et l'hyperventilation excessive (V<sub>E</sub>/VO<sub>2</sub> SV) expliquaient respectivement 10 et 8% de l'altération de VO<sub>2</sub> pic. V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> et P(A-a)O<sub>2</sub> au pic n'expliquaient que 1% chacun de la valeur de VO<sub>2</sub> pic.

Une analyse stratifiée appliquée au groupe 1 retrouve alors r<sup>2</sup> respectivement égal à 8%, 9%, 3% et 2% pour V<sub>E</sub>/VO<sub>2</sub> SV, RV (%), V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> pic et DeltaP(A-a)O<sub>2</sub>/DVO<sub>2</sub> dans cette sous-population des cas les plus sévères (p=0,002).

**Tableau V**

	<b>Corrélation (r)</b>	<b>p</b>
V <sub>E</sub> pic, Litre	0,64	<0,0001
V <sub>E</sub> /VO <sub>2</sub> SV	-0,50	<0,0001
V <sub>E</sub> /VO <sub>2</sub> pic	-0,28	0,003
V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> SV	-0,50	<0,0001
V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> pic	-0,35	0,0003
Réserve Ventilatoire, %	0,37	0,0001
VO <sub>2</sub> SV/VO <sub>2</sub> pic	-0,46	<0,0001
V <sub>D</sub> /V <sub>T</sub> pic	-0,64	<0,0001
PaO <sub>2</sub> pic, mmHg	0,54	<0,0001
PaCO <sub>2</sub> pic, mmHg	0,64	<0,0001
P(A-a)O <sub>2</sub> pic, mmHg	-0,54	<0,0001
Delta P(A-a)O <sub>2</sub> /DVO <sub>2</sub>	-0,39	0,0001
Lactates pic, mmol/L	0,59	<0,0001
Fréquence cardiaque maximale	0,43	<0,0001
FMT <sup>a</sup>	0,40	<0,0001
VO <sub>2</sub> /FC <sup>a</sup>	0,85	<0,0001

**Tableau V : Corrélation de variables obtenues durant une EFX avec VO<sub>2</sub> pic chez 102 patients atteints de mucoviscidose.** <sup>a</sup> Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs théoriques.

## **DISCUSSION**

Notre étude porte sur une population de 102 patients adultes atteints de mucoviscidose ayant bénéficié d'un bilan fonctionnel comprenant notamment une EFX avec analyse des gaz du sang au pic de l'effort. Il s'agit à notre connaissance de la plus grande série de patients reprenant ces caractéristiques.

On observe dans cette étude une altération de la capacité aérobie chez 85% des patients et cette altération est d'autant plus marquée que le VEMS est diminué. Nous avons mis en évidence, dans notre population, une prévalence élevée d'anomalies de la réponse à l'exercice qui sont des anomalies ventilatoires, des anomalies des échanges gazeux, une altération de la réponse cardio-circulatoire, et enfin une limitation d'origine musculaire. Les résultats principaux de cette étude montrent que la limitation de la capacité aérobie est d'origine multifactorielle et est corrélée à la fonction respiratoire de repos, au statut nutritionnel et inflammatoire, mais aussi à l'importance de la réponse ventilatoire à l'exercice. L'analyse multivariée met en évidence une responsabilité prépondérante de l'origine pulmonaire de cette limitation et révèle que l'élévation des équivalents en oxygène au seuil ventilatoire et l'épuisement des réserves ventilatoires en fin d'exercice sont des marqueurs déterminants de la limitation de l'aptitude aérobie chez les patients adultes atteints de mucoviscidose.

Notre population inclut un panel de patients de sévérité clinique et fonctionnelle variable permettant une analyse en sous-groupe. En ce qui concerne les caractéristiques de notre population, elles sont comparables au Registre Français de la Mucoviscidose rapport 2009 (Sex ratio H/F=0,52, fréquence de la mutation  $\Delta$ F508 44%, VEMS moyen 62%, diabète insulino-traité ou non 14%, colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* 45% dans le registre français et respectivement de 52%, 40%, 60%, 21% et 63% dans notre étude). D'autre part,

les sujets étudiés proviennent de quatre centres en France, et il existe des résultats globalement identiques entre les différents centres (résultats non présentés). Enfin nous retrouvons, dans notre population, des notions connues : le caractère péjoratif de la mutation  $\Delta F508$  à l'état homozygote, de l'association à une insuffisance pancréatique exocrine et de la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* significativement plus fréquente chez les patients de la classe 1 et 2. L'ensemble de ces constatations nous permettent de valider notre échantillon, et mettent en évidence la bonne reproductibilité et la possible extrapolation des résultats.

La mucoviscidose est responsable de multiples anomalies de la réponse ventilatoire, des échanges gazeux ou de la réponse cardio circulatoire et musculaire à l'exercice [47][58][62][68][69] et on observe des altérations possibles à toutes les étapes de cette chaîne respiratoire. Dans notre étude, ces anomalies sont responsables d'une limitation de la capacité aérobie dans 85% des cas. Cette proportion est en accord avec les données de la littérature chez les patients adultes CF [27][28][55][56][61][70]. Nous n'avons pas pu isoler un profil unique de réponse à l'exercice dans cette étude, comme en témoigne la complexité des mécanismes mis en jeu au cours de l'effort chez les patients atteints de mucoviscidose. Certains patients vont présenter une prédominance d'anomalies des échanges gazeux, d'autres une majorité d'anomalie de leur réponse ventilatoire, d'autres encore présenteront une altération de leur exercice malgré l'absence de limitation ventilatoire. On note que la contribution relative de ces facteurs limitant l'exercice varie d'un patient à l'autre d'une façon qui n'est pas complètement expliquée par leur fonction respiratoire [62][71].

Dans notre étude, l'analyse univariée des facteurs prédictifs de VO<sub>2</sub> pic montre que le BMI et la CRP sont fortement corrélés à la limitation de la capacité aérobie. Plusieurs études pointent aussi l'état nutritionnel et inflammatoire comme prédictifs de VO<sub>2</sub> pic.

En effet, en ce qui concerne le statut nutritionnel, il est bien établi que celui-ci joue un rôle important dans l'intolérance à l'exercice [34][48][49] et est un marqueur pronostic reconnu. Corey *et al* montraient que pour deux populations présentant une fonction pulmonaire et une taille équivalente, le poids était le facteur pronostic principal [72]. Dans l'étude de Kerem *et al*, le statut nutritionnel, évalué par le rapport poids/taille, pouvait expliquer une large proportion de l'excès de mortalité parmi 673 patientes canadiennes CF [73]. Nguyen *et al* mettaient en évidence l'importance du BMI dans la décision de transplantation pulmonaire [74]. Notre étude souligne d'autre part l'intérêt de la réalisation d'impédancemétrie dans l'évaluation nutritionnelle des patients, la masse maigre en kilo étant mieux corrélée que le BMI à la VO<sub>2</sub> pic.

Le rôle de l'inflammation chronique, notamment liée à la colonisation respiratoire infectieuse et dont l'élévation de la CRP est un témoin, peut être à rapprocher de ces constatations nutritionnelles. Il existe en effet dans la mucoviscidose, une élévation sérique des cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF $\alpha$  et l'IL-6, responsable d'un hypercatabolisme [75][76]. Cette inflammation est corrélée expérimentalement avec la perte de masse musculaire dans l'étude de Van Heeckeren 2000 *et al* et pourrait expliquer dans notre étude l'association retrouvée entre la CRP, la masse maigre et la limitation de l'activité aérobie [77].

En analyse multivariée, le déterminant principal de la  $VO_2$  pic est le VEMS. La capacité à l'exercice est significativement diminuée chez les patients du groupe 1 par rapport au groupe 2 et chez les patients du groupe 2 par rapport aux patients du groupe 3. Il est intéressant de noter que cette constatation n'est pas retrouvée dans toutes les maladies chroniques respiratoires. Ainsi dans la sarcoïdose, Wallaert *et al* retrouvait une altération de la capacité aérobie quel que soit le VEMS et le stade radiologique [78]. Dans la mucoviscidose, notre résultat est concordant avec les données de la littérature et témoigne du rôle majeur des désordres ventilatoires dans la limitation de l'aptitude aérobie. Dans l'étude de Pianosi *et al*, le déclin de  $VO_2$  pic était principalement corrélé au déclin du VEMS [79]. L'étude de Klijn *et al* retrouvait des résultats similaires, soulignant l'intérêt de l'étude du VEMS, marqueur simple et fiable au cours du suivi de la mucoviscidose [71]. D'autre part, dans notre étude, d'autres paramètres fonctionnels de repos sont aussi prédictifs de la limitation de la capacité aérobie, tels que les marqueurs de la distension, de l'obstruction bronchique et de la diffusion du CO. Cependant, il serait réducteur de limiter l'analyse de la limitation de l'activité aérobie à la fonction respiratoire de repos. En effet,  $VO_2$  pic n'est pas expliquée complètement par le VEMS et nous avons mis en évidence des patients présentant une altération de la capacité aérobie, alors même que leur fonction pulmonaire de repos était normale. La réalisation d'EFX est nécessaire pour une compréhension globale de la limitation à l'effort.

Lors de la réalisation d'EFX, deux marqueurs principaux nous apparaissent comme les déterminants principaux de la limitation de la capacité aérobie: l'hyperventilation mise en évidence par l'élévation de l'équivalent respiratoire en oxygène au seuil ventilatoire et l'épuisement des réserves respiratoires.

Le rapport  $V_E/VO_2$  est l'expression de l'importance de la réponse ventilatoire à l'exercice. L'utilisation classique du rapport  $V_E/VCO_2$  est probablement moins intéressante car  $V_E$  et  $VCO_2$  ne sont pas des paramètres indépendants,  $VCO_2$  exhalé à la bouche augmentant avec  $V_E$ . La ventilation lors de l'exercice est régulée par de nombreux mécanismes qui ne sont pas tous actuellement compris [80]. L'hyperventilation à l'exercice reflète une réponse non spécifique de l'organisme en rapport avec la dysfonction d'un ou plusieurs maillons de la chaîne respiratoire, sans en indiquer la cause principale [81]. Dans certaines pathologies comme l'insuffisance cardiaque, elle est reconnue comme un facteur pronostic plus pertinent que  $VO_2$  pic. Elle peut être liée à un ensemble d'éléments comprenant notamment l'inefficacité des échanges gazeux reflétés par le gradient alvéolo-artériel et par le rapport  $V_D/V_T$ . Cependant dans notre étude, l'analyse des échanges gazeux et de l'espace mort à l'effort n'est que faiblement corrélée en analyse multivariée à la capacité aérobie, puisqu'ils n'expliquent que 1% chacun de la  $VO_2$  pic, y compris dans le sous-groupe des patients les plus sévères. L'hyperventilation est donc ici à rapporter à d'autres anomalies qu'elles soient ventilatoires ou non. Le rôle de déterminants centraux (cardio-vasculaires) et périphériques (musculaires) est à évoquer puisque l'on retrouve une forte corrélation avec le pouls d'oxygène et la lactatémie de fin d'exercice. Ainsi, on peut suggérer concernant les déterminants périphériques, une altération du métabolisme musculaire, qui peut être retrouvé même à des efforts de faible intensité chez les patients mucoviscidoses [56][58]. En effet, il est bien établi que la diminution du pH intracellulaire pendant l'exercice est proportionnelle à la ventilation minute [82].

L'épuisement des réserves ventilatoires est, dans notre population, une autre caractéristique déterminante de la réponse à l'exercice. Cette constatation avait déjà été mise en évidence dans d'autres maladies comme la BPCO [83]. Dans la mucoviscidose, l'étude de



Tantisira *et al*, montrait que l'index de réserve respiratoire au seuil ventilatoire ( $V_E$ /Ventilation Minute Maximale Théorique) représentait le marqueur prédictif le plus puissant de mortalité chez les patients en attente de transplantation pulmonaire [84]. Ces résultats confirment l'importance de l'analyse des paramètres EFX au cours du suivi des patients adultes atteints de mucoviscidose.

Les anomalies des échanges gazeux d'effort dans la mucoviscidose jouent un rôle déterminant et sont sous-évaluées dans l'évolution de la maladie: l'hypoxémie d'exercice est en effet fortement corrélée à la dégradation de la fonction respiratoire et l'hypercapnie d'effort est associée au déclin du VEMS [85]. Dans l'étude de Nixon *et al*, la  $P_{ET}CO_2 > 41$  mmHg au pic de l'exercice est associée à un risque relatif de mortalité supérieur à 2 [7]. Cependant, la  $P_{ET}CO_2$  n'est pas un marqueur fiable de la  $PaCO_2$  à l'exercice et ne permet pas le calcul précis de l'espace mort, qui requièrent la réalisation de gaz du sang artériels ou artérialisés [86][87]. Dans notre étude, tous les patients ont bénéficié de l'analyse des gaz du sang au pic de l'effort. Nous avons ainsi montré que l'hypoventilation alvéolaire était le principal mécanisme responsable de la perturbation des échanges gazeux au cours de l'exercice. L'hypoxémie induite par l'exercice était fréquente dans notre étude (54%) et corrélée, à la  $VO_2$  pic, à la puissance développée, à l'épuisement des réserves ventilatoires, à l'espace mort au pic et à la sensation de dyspnée évaluée par le score de Borg (résultats non présentés). Nos résultats soulignaient aussi l'intérêt de l'étude du gradient alvéolo-artériel en oxygène lors de l'analyse des échanges gazeux. Il était en effet mieux corrélé à la  $VO_2$  pic que la  $PaO_2$  en analyse multivariée.

Il est intéressant de noter que pour des fonctions pulmonaires identiques, certains patients vont présenter des anomalies des échanges gazeux et d'autres pas. Cette constatation pourrait

être expliquée chez certains patients par une réponse ventilatoire insuffisante avec hypoventilation ou chez d'autre par un haut degré d'inadéquation de ventilation-perfusion. Une EFX avec analyse des gaz du sang au pic de l'exercice permet donc de mieux évaluer les anomalies des échanges gazeux, de mettre en évidence une hypoxémie d'effort qui représente un marqueur pronostic reconnu et d'orienter les besoins par exemple l'intérêt d'une oxygénothérapie d'effort.

Notre étude présente des limites liées en premier lieu à son caractère rétrospectif qui implique une perte d'informations dans les données collectées, et il conviendrait de confirmer ces résultats sur une étude prospective. D'autre part, certains déterminants de l'aptitude aérobie n'ont pu être collectés comme par exemple la mise en évidence d'une HTP. En ce qui concerne les données fonctionnelles pulmonaires, certains marqueurs de l'obstruction bronchique et de la limitation des débits respiratoires comme la capacité inspiratoire, l'analyse de la distension thoracique ou les résistances bronchiques n'ont pu être recueillies et expliquent peut être la prépondérance du VEMS dans les résultats. Enfin, l'évaluation de la dyspnée n'a pu être analysée afin d'évaluer le retentissement sur la qualité de vie et son implication dans l'altération de la capacité aérobie.

En conclusion, la limitation de la capacité aérobie chez les patients adultes atteints de mucoviscidose est fréquente et multifactorielle, corrélée au statut nutritionnel, à l'inflammation et à la fonction respiratoire de repos. Cette limitation est essentiellement dépendante, non seulement du VEMS, mais aussi de la réponse ventilatoire à l'exercice. L'élévation des équivalents en oxygène au seuil ventilatoire et l'épuisement des réserves

ventilatoires apparaissent comme des marqueurs pertinents de cette limitation. Ces résultats confirment l'intérêt de l'EFX dans le suivi des patients adultes atteints de mucoviscidose. Ils soulignent l'intérêt de la lutte contre le déclin du VEMS et du bénéfice de la réhabilitation respiratoire afin d'améliorer la capacité aérobie des patients.

## V. Bibliographie

1. Rosenstein BJ, Cutting GR: **The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel.** *J. Pediatr.* 1998, **132**:589–595.
2. Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S, Pepe M, Ramsey B: **Gender gap in cystic fibrosis mortality.** *Am. J. Epidemiol.* 1997, **145**:794–803.
3. Gaskin K, Gurwitz D, Durie P, Corey M, Levison H, Forstner G: **Improved respiratory prognosis in patients with cystic fibrosis with normal fat absorption.** *J. Pediatr.* 1982, **100**:857–862.
4. Tablan OC, Chorba TL, Schidlow DV, White JW, Hardy KA, Gilligan PH, Morgan WM, Carson LA, Martone WJ, Jason JM: **Pseudomonas cepacia colonization in patients with cystic fibrosis: risk factors and clinical outcome.** *J. Pediatr.* 1985, **107**:382–387.
5. Kraemer R, Rudeberg A, Hadorn B, Rossi E: **Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value.** *Acta Paediatr Scand* 1978, **67**:33–37.
6. Huang NN, Schidlow DV, Sztatowski TH, Palmer J, Laraya-Cuasay LR, Yeung W, Hardy K, Quitell L, Fiel S: **Clinical features, survival rate, and prognostic factors in young adults with cystic fibrosis.** *Am. J. Med.* 1987, **82**:871–879.
7. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF: **The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis.** *N. Engl. J. Med.* 1992, **327**:1785–1788.
8. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel P-R, Dhainaut J-F, Dusser D: **One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis.** *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005, **171**:158–164.
9. Tomaszefski JF Jr, Bruce M, Goldberg HI, Dearborn DG: **Regional distribution of macroscopic lung disease in cystic fibrosis.** *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986, **133**:535–540.
10. Saiman L: **Microbiology of early CF lung disease.** *Paediatr Respir Rev* 2004, **5 Suppl A**:S367–369.
11. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, Grimwood K: **Clinical outcome after early Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis.** *J. Pediatr.* 2001, **138**:699–704.
12. Stroobant J: **Viral infection in cystic fibrosis.** *J R Soc Med* 1986, **79 Suppl 12**:19–22.
13. Moss RB: **Allergic bronchopulmonary aspergillosis and Aspergillus infection in cystic fibrosis.** *Curr Opin Pulm Med* 2010, **16**:598–603.
14. Flume PA: **Pneumothorax in cystic fibrosis.** *Chest* 2003, **123**:217–221.
15. Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL: **Massive hemoptysis in cystic fibrosis.** *Chest* 2005, **128**:729–738.

16. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, Strandvik B, McKenzie SG: **Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study.** *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur. Respir. J.* 2000, **16**:464–471.
17. Shepherd RW, Holt TL, Thomas BJ, Kay L, Isles A, Francis PJ, Ward LC: **Nutritional rehabilitation in cystic fibrosis: controlled studies of effects on nutritional growth retardation, body protein turnover, and course of pulmonary disease.** *J. Pediatr.* 1986, **109**:788–794.
18. Zapletal A, Desmond KJ, Demizio D, Coates AL: **Lung recoil and the determination of airflow limitation in cystic fibrosis and asthma.** *Pediatr. Pulmonol.* 1993, **15**:13–18.
19. Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles M: **Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis.** *J. Pediatr.* 1997, **131**:809–814.
20. Featherby EA, Weng TR, Crozier DN, Duic A, Reilly BJ, Levison H: **Dynamic and static lung volumes, blood gas tensions, and diffusing capacity in patients with cystic fibrosis.** *Am. Rev. Respir. Dis.* 1970, **102**:737–749.
21. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, van Herwaarden CL: **Bronchodilator response in adult patients with cystic fibrosis: effects on large and small airways.** *Eur. Respir. J.* 1991, **4**:301–307.
22. Dantzker DR, Patten GA, Bower JS: **Gas exchange at rest and during exercise in adults with cystic fibrosis.** *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982, **125**:400–405.
23. Yankaskas JR, Mallory GB Jr: **Lung transplantation in cystic fibrosis: consensus conference statement.** *Chest* 1998, **113**:217–226.
24. Stevens D, Oades PJ, Armstrong N, Williams CA: **A survey of exercise testing and training in UK cystic fibrosis clinics.** *J. Cyst. Fibros.* 2010, **9**:302–306.
25. Cahalin L, Pappagianopoulos P, Prevost S, Wain J, Ginns L: **The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease.** *Chest* 1995, **108**:452–459.
26. Kadikar A, Maurer J, Kesten S: **The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation.** *J. Heart Lung Transplant.* 1997, **16**:313–319.
27. Cerny FJ, Pullano TP, Cropp GJ: **Cardiorespiratory adaptations to exercise in cystic fibrosis.** *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982, **126**:217–220.
28. Godfrey S, Mearns M: **Pulmonary function and response to exercise in cystic fibrosis.** *Arch. Dis. Child.* 1971, **46**:144–151.
29. Pianosi P, Wolstein R: **Carbon dioxide chemosensitivity and exercise ventilation in healthy children and in children with cystic fibrosis.** *Pediatr. Res.* 1996, **40**:508–513.

30. Thin AG, Dodd JD, Gallagher CG, Fitzgerald MX, Mcloughlin P: **Effect of respiratory rate on airway deadspace ventilation during exercise in cystic fibrosis.** *Respir Med* 2004, **98**:1063–1070.
31. Mador MJ, Acevedo FA: **Effect of respiratory muscle fatigue on breathing pattern during incremental exercise.** *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991, **143**:462–468.
32. Pradal U, Polese G, Braggion C, Poggi R, Zanolla L, Mastella G, Rossi A: **Determinants of maximal transdiaphragmatic pressure in adults with cystic fibrosis.** *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994, **150**:167–173.
33. Leroy S, Perez T, Neviere R, Aguilaniu B, Wallaert B: **Determinants of dyspnea and alveolar hypoventilation during exercise in cystic fibrosis: impact of inspiratory muscle endurance.** *J. Cyst. Fibros.* 2011, **10**:159–165.
34. 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* 1980, **69**:353–358.
35. Cropp GJ, Pullano TP, Cerny FJ, Nathanson IT: **Exercise tolerance and cardiorespiratory adjustments at peak work capacity in cystic fibrosis.** *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982, **126**:211–216.
36. Bradley S, Solin P, Wilson J, Johns D, Walters EH, Naughton MT: **Hypoxemia and hypercapnia during exercise and sleep in patients with cystic fibrosis.** *Chest* 1999, **116**:647–654.
37. Lebecque P, Lapierre JG, Lamarre A, Coates AL: **Diffusion capacity and oxygen desaturation effects on exercise in patients with cystic fibrosis.** *Chest* 1987, **91**:693–697.
38. Henke KG, Orenstein DM: **Oxygen saturation during exercise in cystic fibrosis.** *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984, **129**:708–711.
39. McKone EF, Barry SC, Fitzgerald MX, Gallagher CG: **Role of arterial hypoxemia and pulmonary mechanics in exercise limitation in adults with cystic fibrosis.** *J. Appl. Physiol.* 2005, **99**:1012–1018.
40. Marcus CL, Bader D, Stabile MW, Wang CI, Osher AB, Keens TG: **Supplemental oxygen and exercise performance in patients with cystic fibrosis with severe pulmonary disease.** *Chest* 1992, **101**:52–57.
41. McKone EF, Barry SC, FitzGerald MX, Gallagher CG: **The role of supplemental oxygen during submaximal exercise in patients with cystic fibrosis.** *Eur. Respir. J.* 2002, **20**:134–142.
42. Lamarre A, Reilly BJ, Bryan AC, Levison H: **Early detection of pulmonary function abnormalities in cystic fibrosis.** *Pediatrics* 1972, **50**:291–298.
43. Orenstein DM, Curtis SE, Nixon PA, Hartigan ER: **Accuracy of three pulse oximeters during exercise and hypoxemia in patients with cystic fibrosis.** *Chest* 1993, **104**:1187–1190.

44. Stanghelle JK, Christensen CC, Haanaes OC: **[Invasive or transcutaneous measurements of oxygen saturation and blood gases? An evaluation of pulse oximetry and transcutaneous measurement of PO<sub>2</sub> and PCO<sub>2</sub> during rest and exercise].** *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 1993, **113**:967–970.
45. Marcotte JE, Grisdale RK, Levison H, Coates AL, Canny GJ: **Multiple factors limit exercise capacity in cystic fibrosis.** *Pediatr. Pulmonol.* 1986, **2**:274–281.
46. Ruf K, Hebestreit H: **Exercise-induced hypoxemia and cardiac arrhythmia in cystic fibrosis.** *J. Cyst. Fibros.* 2009, **8**:83–90.
47. Oelberg DA, Systrom DM, Markowitz DH, Zorb SL, Wright C, Wain JC, Ginns LC: **Exercise performance in cystic fibrosis before and after bilateral lung transplantation.** *J. Heart Lung Transplant.* 1998, **17**:1104–1112.
48. Lands LC, Heigenhauser GJ, Jones NL: **Analysis of factors limiting maximal exercise performance in cystic fibrosis.** *Clin. Sci.* 1992, **83**:391–397.
49. Gulmans VA, de Meer K, Brackel HJ, Helders PJ: **Maximal work capacity in relation to nutritional status in children with cystic fibrosis.** *Eur. Respir. J.* 1997, **10**:2014–2017.
50. Moorcroft AJ, Dodd ME, Morris J, Webb AK: **Symptoms, lactate and exercise limitation at peak cycle ergometry in adults with cystic fibrosis.** *Eur. Respir. J.* 2005, **25**:1050–1056.
51. McLoughlin P, McKeogh D, Byrne P, Finlay G, Hayes J, FitzGerald MX: **Assessment of fitness in patients with cystic fibrosis and mild lung disease.** *Thorax* 1997, **52**:425–430.
52. Marcotte JE, Canny GJ, Grisdale R, Desmond K, Corey M, Zinman R, Levison H, Coates AL: **Effects of nutritional status on exercise performance in advanced cystic fibrosis.** *Chest* 1986, **90**:375–379.
53. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA: **Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry.** *J. Pediatr.* 2000, **137**:374–380.
54. Hütler M, Schnabel D, Staab D, Tacke A, Wahn U, Böning D, Beneke R: **Effect of growth hormone on exercise tolerance in children with cystic fibrosis.** *Med Sci Sports Exerc* 2002, **34**:567–572.
55. 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.* 2003, **168**:1476–1480.
56. Moser C, Tirakitsoontorn P, Nussbaum E, Newcomb R, Cooper DM: **Muscle size and cardiorespiratory response to exercise in cystic fibrosis.** *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, **162**:1823–1827.
57. Shapiro BL: **Evidence for a mitochondrial lesion in cystic fibrosis.** *Life Sci.* 1989, **44**:1327–1334.

58. de Meer K, Gulmans VA, van Der Laag J: **Peripheral muscle weakness and exercise capacity in children with cystic fibrosis.** *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999, **159**:748–754.
59. Szeinberg A, England S, Mindorff C, Fraser IM, Levison H: **Maximal inspiratory and expiratory pressures are reduced in hyperinflated, malnourished, young adult male patients with cystic fibrosis.** *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985, **132**:766–769.
60. Bilton D, Dodd ME, Abbot JV, Webb AK: **The benefits of exercise combined with physiotherapy in the treatment of adults with cystic fibrosis.** *Respir Med* 1992, **86**:507–511.
61. Schneiderman-Walker J, Pollock SL, Corey M, Wilkes DD, Canny GJ, Pedder L, Reisman JJ: **A randomized controlled trial of a 3-year home exercise program in cystic fibrosis.** *J. Pediatr.* 2000, **136**:304–310.
62. Shah AR, Gozal D, Keens TG: **Determinants of aerobic and anaerobic exercise performance in cystic fibrosis.** *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998, **157**:1145–1150.
63. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J: **Standardisation of spirometry.** *Eur. Respir. J.* 2005, **26**:319–338.
64. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson D, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pellegrino R, Viegi G: **Standardisation of the measurement of lung volumes.** *Eur. Respir. J.* 2005, **26**:511–522.
65. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Wanger J: **Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung.** *Eur. Respir. J.* 2005, **26**:720–735.
66. Aguilaniu B, Richard R, Costes F, Bart F, Martinat Y, Stach B, Denjean A: **[Cardiopulmonary exercise testing].** *Rev Mal Respir* 2007, **24**:2S111–160.
67. Ross RM: **ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing.** *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003, **167**:1451; author reply 1451.
68. de Jong W, van der Schans CP, Mannes GP, van Aalderen WM, Grevink RG, Koëter GH: **Relationship between dyspnoea, pulmonary function and exercise capacity in patients with cystic fibrosis.** *Respir Med* 1997, **91**:41–46.
69. Perrault H, Coughlan M, Marcotte JE, Drblik SP, Lamarre A: **Comparison of cardiac output determinants in response to upright and supine exercise in patients with cystic fibrosis.** *Chest* 1992, **101**:42–51.
70. Moorcroft AJ, Dodd ME, Webb AK: **Exercise testing and prognosis in adult cystic fibrosis.** *Thorax* 1997, **52**:291–293.



71. Klijn PH, Terheggen-Lagro SW, Van Der Ent CK, Van Der Net J, Kimpfen JL, Helders PJ: **Anaerobic exercise in pediatric cystic fibrosis.** *Pediatr. Pulmonol.* 2003, **36**:223–229.
72. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H: **A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto.** *J Clin Epidemiol* 1988, **41**:583–591.
73. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H: **Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis.** *N. Engl. J. Med.* 1992, **326**:1187–1191.
74. Nguyen S, Leroy S, Cracowski C, Perez T, Valette M, Nevriere R, Aguilaniu B, Wallaert B: **[Prognostic value of clinical exercise testing in adult patients with cystic fibrosis].** *Rev Mal Respir* 2010, **27**:219–225.
75. Lands LC, Grey V, Smountas AA, Kramer VG, McKenna D: **Lymphocyte glutathione levels in children with cystic fibrosis.** *Chest* 1999, **116**:201–205.
76. Tirakitsoontorn P, Nussbaum E, Moser C, Hill M, Cooper DM: **Fitness, acute exercise, and anabolic and catabolic mediators in cystic fibrosis.** *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001, **164**:1432–1437.
77. van Heeckeren AM, Tscheikuna J, Walenga RW, Konstan MW, Davis PB, Erokwu B, Haxhiu MA, Ferkol TW: **Effect of Pseudomonas infection on weight loss, lung mechanics, and cytokines in mice.** *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, **161**:271–279.
78. Wallaert B, Talleu C, Wemeau-Stervinou L, Duhamel A, Robin S, Aguilaniu B: **Reduction of maximal oxygen uptake in sarcoidosis: relationship with disease severity.** *Respiration* 2011, **82**:501–508.
79. Pianosi P, Leblanc J, Almudevar A: **Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis.** *Thorax* 2005, **60**:50–54.
80. Dempsey JA: **Challenges for future research in exercise physiology as applied to the respiratory system.** *Exerc Sport Sci Rev* 2006, **34**:92–98.
81. Péronnet F, Aguilaniu B: **Lactic acid buffering, nonmetabolic CO<sub>2</sub> and exercise hyperventilation: a critical reappraisal.** *Respir Physiol Neurobiol* 2006, **150**:4–18.
82. Oelberg DA, Evans AB, Hrovat MI, Pappagianopoulos PP, Patz S, Systrom DM: **Skeletal muscle chemoreflex and pHi in exercise ventilatory control.** *J. Appl. Physiol.* 1998, **84**:676–682.
83. Medoff BD, Oelberg DA, Kanarek DJ, Systrom DM: **Breathing reserve at the lactate threshold to differentiate a pulmonary mechanical from cardiovascular limit to exercise.** *Chest* 1998, **113**:913–918.
84. Tantisira KG, Systrom DM, Ginns LC: **An elevated breathing reserve index at the lactate threshold is a predictor of mortality in patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation.** *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002, **165**:1629–1633.

85. Javadpour SM, Selvadurai H, Wilkes DL, Schneiderman-Walker J, Coates AL: **Does carbon dioxide retention during exercise predict a more rapid decline in FEV1 in cystic fibrosis?** *Arch. Dis. Child.* 2005, **90**:792–795.
86. Lewis DA, Sietsema KE, Casaburi R, Sue DY: **Inaccuracy of noninvasive estimates of VD/VT in clinical exercise testing.** *Chest* 1994, **106**:1476–1480.
87. Zimmerman MI, Miller A, Brown LK, Bhuptani A, Sloane MF, Teirstein AS: **Estimated vs actual values for dead space/tidal volume ratios during incremental exercise in patients evaluated for dyspnea.** *Chest* 1994, **106**:131–136.

## VI. Annexes

### Annexe 1

	Groupe 1				Groupe 2				Groupe 3			
	Tous	<50	50-80	>80	Tous	<50	50-80	>80	Tous	<50	50-80	>80
VEMS, %	28	30 ±9	28 ±13	26 ±13 #	16	19±9	19 ±8 †††	9 ±9 ###	31/79	20/36 (56%)	10/19 (53%) †††	1/24 (4%) ###
Age lors de l'EFX, années	10/92	5/48 (10%)	0/22 (0%)	5/32 (16%)	11/95	11/45 (24%) §§	0/22 (0%)	0/28 (0%) ##	33/95	16/45 (36%)	10/22 (45%)	7/28 (25%)
Durée évolution maladie	78/102	40/48 (83%)	19/22 (86%) †	19/32 (59%) #	21/102	14/48 (29%)	3/22 (14%)	4/22 (18%)	25/94	13/44 (29%)	4/20 (20%)	8/30 (27%)
DF508 homozygote <sup>a</sup>	28/83	12/37 (32%)	7/20 (35%)	9/26 (35%)	20 ±3	19 ±3	20 ±3	22 ±3 ##	48 ±9	44 ±6	48 ±10	55 ±10 #
Tabagisme (dont sevré) <sup>a</sup>	13 ±6	14 ±6	14 ±6	13 ±6	63/99	35/48 (73%)	15/22(68%)	13/29 (45%) #	36/99	12/48 (25%)	8/22 (36%)	16/29 (55%) #
Oxygénothérapie <sup>a</sup>	13 ±6	14 ±6	14 ±6	13 ±6	4/99	2/48 (4%)	0/22 (0%)	2/29 (7%)	10000	11500 ±4000 §§§	9000 ±3000 †††	7000 ±2000 ###
ABPA <sup>a</sup>	63/99	35/48 (73%)	15/22 (68%)	13/29 (45%) #	6000	8000 ±4000 §§§	6000 ±2000 †††	4000 ±1500 ###	15	25 ±40 §§	12 ±18 ††	3 ±4 ##
Insuffisance pancréatique exocrine <sup>a</sup>	42 ±4	40 ±4	42 ±3	44 ±3 #	42 ±4	40 ±4	42 ±3	44 ±3 #	42 ±4	40 ±4	42 ±3	44 ±3 #
Diabète <sup>a</sup>	13 ±6	14 ±6	14 ±6	13 ±6	63/99	35/48 (73%)	15/22(68%)	13/29 (45%) #	36/99	12/48 (25%)	8/22 (36%)	16/29 (55%) #
Polypose nasale <sup>a</sup>	28/83	12/37 (32%)	7/20 (35%)	9/26 (35%)	4/99	2/48 (4%)	0/22 (0%)	2/29 (7%)	10000	11500 ±4000 §§§	9000 ±3000 †††	7000 ±2000 ###
Sinusite chronique <sup>a</sup>	20 ±3	19 ±3	20 ±3	22 ±3 ##	48 ±9	44 ±6	48 ±10	55 ±10 #	6000	8000 ±4000 §§§	6000 ±2000 †††	4000 ±1500 ###
IMC, kg/m2	13 ±6	14 ±6	14 ±6	13 ±6	63/99	35/48 (73%)	15/22(68%)	13/29 (45%) #	15	25 ±40 §§	12 ±18 ††	3 ±4 ##
Masse maigre, kg	42 ±4	40 ±4	42 ±3	44 ±3 #	42 ±4	40 ±4	42 ±3	44 ±3 #	42 ±4	40 ±4	42 ±3	44 ±3 #
Pli tricipital, cm	63/99	35/48 (73%)	15/22(68%)	13/29 (45%) #	36/99	12/48 (25%)	8/22 (36%)	16/29 (55%) #	10000	11500 ±4000 §§§	9000 ±3000 †††	7000 ±2000 ###
Pseudomonas aeruginosa <sup>a</sup>	4/99	2/48 (4%)	0/22 (0%)	2/29 (7%)	10000	11500 ±4000 §§§	9000 ±3000 †††	7000 ±2000 ###	6000	8000 ±4000 §§§	6000 ±2000 †††	4000 ±1500 ###
Staphylocoque aureus MS <sup>a</sup>	4/99	2/48 (4%)	0/22 (0%)	2/29 (7%)	10000	11500 ±4000 §§§	9000 ±3000 †††	7000 ±2000 ###	6000	8000 ±4000 §§§	6000 ±2000 †††	4000 ±1500 ###
Mycobacterium abcessus <sup>a</sup>	10000	11500 ±4000 §§§	9000 ±3000 †††	7000 ±2000 ###	6000	8000 ±4000 §§§	6000 ±2000 †††	4000 ±1500 ###	15	25 ±40 §§	12 ±18 ††	3 ±4 ##
Leucocytes, 10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup>	6000	8000 ±4000 §§§	6000 ±2000 †††	4000 ±1500 ###	15	25 ±40 §§	12 ±18 ††	3 ±4 ##	42 ±4	40 ±4	42 ±3	44 ±3 #
Neutrophiles, 10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup>	15	25 ±40 §§	12 ±18 ††	3 ±4 ##	42 ±4	40 ±4	42 ±3	44 ±3 #	42 ±4	40 ±4	42 ±3	44 ±3 #
CRP, mg/L	42 ±4	40 ±4	42 ±3	44 ±3 #	42 ±4	40 ±4	42 ±3	44 ±3 #	42 ±4	40 ±4	42 ±3	44 ±3 #
Albuminémie, g/L	42 ±4	40 ±4	42 ±3	44 ±3 #	42 ±4	40 ±4	42 ±3	44 ±3 #	42 ±4	40 ±4	42 ±3	44 ±3 #

#### **Annexe 1 : Caractéristiques générales des 102 patients atteints de mucoviscidose, classés**

**selon leurs VEMS.** <sup>a</sup> Les résultats sont exprimés en nombre de patients/nombre total analysable avec le pourcentage entre parenthèse. §, §§, §§§ correspondent respectivement à p<0,01, p<0,001 et p<0,0001 entre les données du groupe 1 et du groupe 2, †, ††, ††† correspondent respectivement à p<0,01, p<0,001 et p<0,0001 entre les données du groupe 2 et du groupe 3, #, ##, ### correspondent respectivement à p<0,01, p<0,001 et p<0,0001 entre les données du groupe 1 et du groupe 3.

## Annexe 2

<b>VO<sub>2</sub> pic, %</b>	<b>Tous</b>	<b>&lt;50%</b>	<b>50-84%</b>	<b>&gt;84%</b>
Age lors de l'EFX, années	28 ±11	25 ±10	27 ±11	22 ±13
Durée évolution de la maladie	16 ±10	20 ±10	17 ±10	9 ±10
DF508 homozygote <sup>a</sup>	31/79 (39%)	12/18 (67%) <sup>§</sup>	13/40 (32%)	6/21 (29%) <sup>#</sup>
Tabagisme (dont sévère) <sup>a</sup>	10/102 (10%)	3/25 (12%)	4/53 (7%)	3/24 (12%)
Oxygénothérapie (dont déambulation) <sup>a</sup>	11/95 (11%)	7/24 (29%) <sup>§§</sup>	4/51 (8%)	0/20 (0%) <sup>##</sup>
ABPA <sup>a</sup>	33/95 (35%)	10/24 (42%)	18/51 (35%)	5/20 (25%)
Insuffisance pancréatique exocrine <sup>a</sup>	78/102 (78%)	21/25 (84%)	40/53 (75%)	17/24 (71%)
Diabète <sup>a</sup>	21/102 (21%)	8/25 (32%)	9/53 (17%)	4/24 (17%)
Polypose nasale <sup>a</sup>	25/94 (27%)	4/22 (18%)	14/48 (29%)	7/24 (29%)
Sinusite <sup>a</sup>	28/83 (34%)	8/20 (40%)	14/43 (33%)	6/20 (30%)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	20 ±3	18 ±3	20 ±3	22 ±3 <sup>#</sup>
Masse maigre, kg	48 ±9	46 ±3	42 ±8	57 ±10
Pli tricipital, cm	13 ±6	5 ±7	14 ±5	12 ±7
Pseudomonas aeruginosa <sup>a</sup>	63/99 (63%)	19/25 (76%)	31/51 (62%)	13/23 (56%)
Mycobacterium abscessus <sup>a</sup>	4/99 (4%)	2/25 (8%)	1/51 (2%)	1/23 (4%)
Leucocytes, 10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup>	10000 ±4000	10200 ±5000	9000 ±3000	7000 ±2000 <sup>##</sup>
CRP, mg/L	15 ±30	15 ±54	6 ±12	3 ±10
Albuminémie, g/L	42 ±4	39 ±3	42 ±4	45 ±3 <sup>#</sup>
VEMS <sup>b</sup>	60 ±28	29 ±16 <sup>§§§</sup>	55 ±23 <sup>†††</sup>	93 ±19 <sup>###</sup>
CVF <sup>b</sup>	75 ±24	52 ±17 <sup>§§§</sup>	76 ±20 <sup>†††</sup>	102 ±16 <sup>###</sup>
VEMS/CVF	65 ±15	51 ±12 <sup>§§§</sup>	66 ±14 <sup>†††</sup>	75 ±9 <sup>###</sup>
VR <sup>b</sup>	176 ±65	229 ±62 <sup>§§§</sup>	170 ±52 <sup>†††</sup>	130 ±52 <sup>###</sup>
CPT <sup>b</sup>	105 ±14	106 ±16	100 ±14	111 ±13
DLCO <sup>b</sup>	68 ±18	55 ±14 <sup>§§§</sup>	68 ±16 <sup>†††</sup>	85 ±15 <sup>###</sup>
PaO <sub>2</sub> , mmHg	80 ±14	65 ±10 <sup>§§§</sup>	80 ±13 <sup>†††</sup>	87 ±14 <sup>###</sup>
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	38 ±4	39,6 ±4	37 ±4	38 ±3
SaO <sub>2</sub> , %	94 ±2	93 ±3 <sup>§§</sup>	95 ±2 <sup>††</sup>	96 ±2 <sup>##</sup>
P(A-a)O <sub>2</sub> , mmHg	29 ±13	40 ±10 <sup>§§§</sup>	31 ±12 <sup>†††</sup>	21 ±14 <sup>###</sup>

**Annexe 2 : Caractéristiques générales et épreuves fonctionnelles respiratoires de repos des 102 patients atteints de mucoviscidose, classées selon leurs VO<sub>2</sub> pic exprimé en pourcentage de la théorique (VO<sub>2</sub> pic <50% : 25 patients, VO<sub>2</sub> pic entre 50% et 84% : 53 patients, et VO<sub>2</sub> pic >84% : 24 patients. <sup>a</sup> Les résultats sont exprimés en nombre de patients/nombre total analysable avec le pourcentage entre parenthèse. <sup>b</sup> Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs théoriques ±DS. §, §§, §§§ correspondent respectivement à p<0,01, p<0,001 et p<0,0001 entre les données du groupe 1 et du groupe 2, †, ††, ††† correspondent respectivement à p<0,01, p<0,001 et p<0,0001 entre les données du groupe 2 et du groupe 3, #, ##, ### correspondent respectivement à p<0,01, p<0,001 et p<0,0001 entre les données du groupe 1 et du groupe 3.**

### Annexe 3

VO <sub>2</sub> pic	Tous	<50%	50-84%	>84%
Charge pic, Watt	108 ±48	75 ±23 <sup>§§§</sup>	90 ±31 <sup>†††</sup>	151 ±57 <sup>###</sup>
Charge pic <sup>a</sup>	66 ±21	45 ±11 <sup>§§§</sup>	65 ±15 <sup>†††</sup>	85 ±19 <sup>###</sup>
V <sub>E</sub> pic, Litres	58 ±22	41 ±12 <sup>§§§</sup>	55 ±17 <sup>†††</sup>	80 ±20 <sup>###</sup>
V <sub>E</sub> /VO <sub>2</sub> SV	37 ±7	43 ±6 <sup>§§§</sup>	36 ±7 <sup>†††</sup>	30 ±6 <sup>###</sup>
V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> SV	36 ±7	40 ±6 <sup>§§§</sup>	36 ±6 <sup>†††</sup>	29 ±5 <sup>###</sup>
Fréquence respiratoire pic, min <sup>-1</sup>	41 ±9	42 ±10	37 ±9	39 ±7
V <sub>T</sub> /CVF pic, %	48 ±11	41 ±17 <sup>§§</sup>	48 ±8 <sup>††</sup>	50 ±6 <sup>##</sup>
Puissance SV/Puissance au pic	59 ±9	56 ±11	61 ±8	57 ±9
Reserve ventilatoire pic, %	24 ±10	11 ±17 <sup>§§§</sup>	24 ±21 <sup>†††</sup>	36 ±14 <sup>###</sup>
V <sub>D</sub> /V <sub>T</sub> pic	0,32 ±0,11	0,40 ±0,08 <sup>§§§</sup>	0,33 ±0,09 <sup>†††</sup>	0,21 ±0,09 <sup>###</sup>
pH pic	7,34 ±0,04	7,35 ±0,05	7,35 ±0,03	7,32 ±0,04
PaO <sub>2</sub> pic, mmHg	76 ±16	59 ±14 <sup>§§§</sup>	78 ±16 <sup>†††</sup>	86 ±11 <sup>###</sup>
DeltaPO <sub>2</sub> /DeltaVO <sub>2</sub>	-4 ±12	-13 ±15 <sup>§</sup>	-3 ±12 <sup>†</sup>	-0,75 ±7 <sup>#</sup>
SaO <sub>2</sub> pic, %	92 ±5	88 ±5 <sup>§§§</sup>	94 ±4 <sup>†††</sup>	95 ±2 <sup>###</sup>
PaCO <sub>2</sub> pic, mmHg	40 ±7	44 ±6 <sup>§§§</sup>	39 ±6 <sup>†††</sup>	36+/-4 <sup>###</sup>
P(A-a)O <sub>2</sub> pic, mmHg	37 ±13	49 ±10 <sup>§§§</sup>	35 ±12 <sup>†††</sup>	29 ±9 <sup>###</sup>
DeltaP(A-a)O <sub>2</sub> /DVO <sub>2</sub>	9 ±10	17 ±13 <sup>§§</sup>	7 ±8 <sup>††</sup>	6 ±6 <sup>##</sup>
Lactates pic, mmol/L	7 ±2,6	5 ±2 <sup>§§§</sup>	6 ±2 <sup>†††</sup>	8,5 ±3 <sup>###</sup>
FMT pic <sup>a</sup>	82 ±10	77 ±7 <sup>§§§</sup>	84 ±10 <sup>†††</sup>	88 ±8 <sup>###</sup>
VO <sub>2</sub> FC pic <sup>a</sup>	79 ±22	52 ±12 <sup>§§§</sup>	77 ±13 <sup>†††</sup>	104 ±18 <sup>###</sup>

**Annexe 3 :** Epreuves fonctionnelles d'exercice des 102 patients atteints de mucoviscidose, classées selon leurs VO<sub>2</sub> pic exprimé en pourcentage de la théorique (VO<sub>2</sub> pic <50% : 25 patients, VO<sub>2</sub> pic entre 50% et 84% : 53 patients, et VO<sub>2</sub> pic >84% : 24 patients. <sup>a</sup> Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs théoriques ±DS. §, §§, §§§ correspondent respectivement à p<0,01, p<0,001 et p<0,0001 entre les données du groupe 1 et du groupe 2, †, ††, ††† correspondent respectivement à p<0,01, p<0,001 et p<0,0001 entre les données du groupe 2 et du groupe 3, #, ##, ### correspondent respectivement à p<0,01, p<0,001 et p<0,0001 entre les données du groupe 1 et du groupe 3.

## Annexe 4

		Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
VEMS, %	Tous	<50	50-80	>80
Distance parcourue, mètres	530 ±92	513 ±88	537 ±103	546 ±88
Borg dyspnée	3 ±2	4 ±2	3 ±2	2 ±2
Borg MI	2 ±2	4 ±1	2 ±2	1 ±1 <sup>#</sup>
SaO <sub>2</sub> , %	94 ±4	91 ±5 <sup>\$\$\$</sup>	95 ±3	96 ±1 <sup>###</sup>

**Annexe 4 : Test de marche de 6 minutes chez 55 patients atteints de mucoviscidose, classés selon leur VEMS.** Borg dyspnée et MI correspond au score de Borg appliqué par le patient respectivement à la dyspnée et à l'épuisement des membres inférieurs en fin d'exercice. SaO<sub>2</sub> correspond à la saturation en fin d'exercice. <sup>\$\$\$</sup> correspond à p<0,0001 entre les données du groupe 1 et du groupe 2, <sup>#</sup>, <sup>###</sup> correspondent respectivement à p<0,01 et p<0,0001 entre les données du groupe 1 et du groupe 3.